

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIFMIOR 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells). Etanercept är en dimer av ett s.k. chimäriskt protein, en hybrid som erhålls genom genetisk sammanfogning av den extracellulära, ligandbindande domänen av hTNF-receptor 2 (TNFR2/p75) med Fc-domänen i humant IgG1. Denna Fc-del innehåller den brygg- (dimer) bildande regionen, CH₂-och CH₃-regionerna men inte CH₁-regionen i IgG1. Etanercept innehåller 954 aminosyror och har en molekylvikt uppmätt till omkring 150 kDa. Den specifika aktiviteten hos etanercept är $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt. Lösningsmedlet är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

LIFMIOR i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret på behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

LIFMIOR kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

LIFMIOR är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

LIFMIOR, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

LIFMIOR har inte studerats hos barn yngre än 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. LIFMIOR har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår ikke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetföntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plaquesoriasis

Behandling av måttlig till svår plaquesoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med LIFMIOR bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, ikke-radiografisk axial spondylartrit, plaquesoriasis samt plaquesoriasis hos barn och ungdomar. Patienter som behandlas med LIFMIOR ska tilldelas ett särskilt patientkort.

LIFMIOR tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och ikke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plaquesoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med LIFMIOR ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos), administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 6 år för indikationen plaquesoriasis.

Administreringssätt

LIFMIOR administreras som subkutan injektion. LIFMIOR pulver till injektionsvätska måste beredas i 1 ml vätska före användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd LIFMIOR återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion."

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med LIFMIOR bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Med syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn samt batchnummer av administrerat läkemedel tydligt anges i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med LIFMIOR. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (däribland protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats till följd av särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med LIFMIOR bör övervakas noggrant. LIFMIORs säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Administreringen av LIFMIOR ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Man bör vara återhållsam med behandling med LIFMIOR till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gångt eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miljär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR.

Innan behandling med LIFMIOR påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuellt tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med LIFMIOR påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av LIFMIOR sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av LIFMIOR-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med LIFMIOR.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, har rapporterats. Det omfattar

rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med LIFMIOR påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av LIFMIOR hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med LIFMIOR. LIFMIOR ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av LIFMIOR och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart LIFMIOR. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av LIFMIOR och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av LIFMIOR har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas omedelbart och lämplig behandling initieras.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 40 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med LIFMIOR sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följdjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med LIFMIOR och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av LIFMIOR hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och

leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi ≤ 18 års ålder), inklusive LIFMIOR. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med LIFMIOR. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer. Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med LIFMIOR. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med LIFMIOR. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll LIFMIOR i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll LIFMIOR. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med LIFMIOR kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med LIFMIOR och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, föräldrar eller vårdgivare som behandlas eller behandlar patienter med LIFMIOR bör informeras om att de omedelbart bör söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om blod dyskrasi påträffas, bör behandlingen med LIFMIOR omedelbart avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polineuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med LIFMIOR har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när LIFMIOR förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad

demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I kontrollerade kliniska prövningar som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen LIFMIOR och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för LIFMIOR givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av LIFMIOR och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för LIFMIOR vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där LIFMIOR använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av LIFMIOR hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar LIFMIOR. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av LIFMIOR vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med LIFMIOR.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II-studie med 48 inlaggande patienter som behandlades med antingen LIFMIOR eller placebo följande till svår alkoholinducerad hepatit hade LIFMIOR ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med LIFMIOR var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska LIFMIOR ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör iaktta försiktighet vid behandling med LIFMIOR till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med LIFMIOR i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att LIFMIOR skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av nje-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen. LIFMIOR rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av LIFMIOR hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Speciella patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med LIFMIOR jämfört med yngre patienter. Man bör dock

iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrisk population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med LIFMIOR påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och uveit hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Det har förekommit rapporter om IBD och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med LIFMIOR och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen LIFMIOR eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick LIFMIOR och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick LIFMIOR (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av LIFMIOR och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket LIFMIOR adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när LIFMIOR administrerats tillsammans med glukokortikoider, sårcylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med LIFMIOR och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller

andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=522) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. LIFMIOR bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos LIFMIOR rekommenderas generellt inte.

Amning

Utsöndring av etanercept i bröstmjölk har rapporterats efter subkutan administrering. Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Eftersom immunoglobuliner liksom många andra läkemedel kan utsöndras i bröstmjölk måste man överväga om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med LIFMIOR ska avbrytas, med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för LIFMIOR. TNF-antagonister som LIFMIOR påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med LIFMIOR. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av LIFMIOR inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av LIFMIOR. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar på vuxna och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom* (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antinukleära cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symptomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet				Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Lever och gallvägar			Förhöjda lever-enzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrade och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasislignande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolis	
Muskuloskeletal a systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället	Reaktioner på injektionss tället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med LIFMIOR. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med LIFMIOR i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick LIFMIOR en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna behandlades ej. Där sårn behandlades fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med LIFMIOR, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med LIFMIOR i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriem, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart LIFMIOR, enbart metotrexat eller med LIFMIOR i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen LIFMIOR och metotrexat kan medföra en ökning i incidenen av infektioner.

Inga skillnader i frekvensen av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med LIFMIOR i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos LIFMIOR-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med LIFMIOR; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med LIFMIOR hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). LIFMIOR kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med LIFMIORbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (däribland protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,06 % för de 15 402 patienterna som fick LIFMIOR. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar.

Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med LIFMIOR (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick LIFMIOR jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick LIFMIOR mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med LIFMIOR som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med LIFMIOR avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subaktiv kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med LIFMIOR och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart LIFMIOR. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1000/\text{mm}^3$). Under neutropenin utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och

symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med LIFMIOR (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med LIFMIOR hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick LIFMIOR under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19%, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om inflammatorisk tarmsjukdom och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR inklusive ett fåtal fall som indikerar att återfall kan ske vid återinsättning av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Biverkningar hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg LIFMIOR subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologi vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF om bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas och TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, en studie på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknade utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

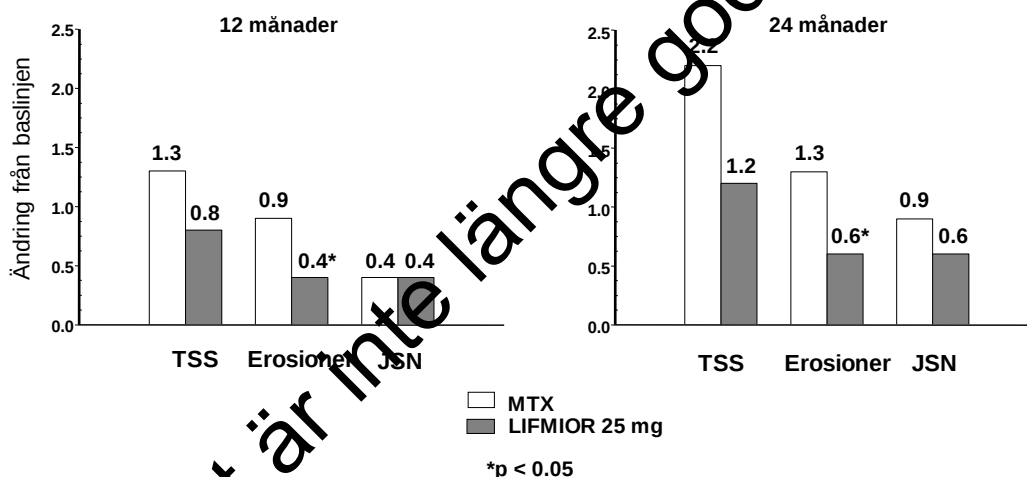
ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med LIFMIOR än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: LIFMIOR 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ LIFMIOR mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick LIFMIOR uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick LIFMIOR uppnådde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgnstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med LIFMIOR i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med LIFMIOR återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med LIFMIOR (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med LIFMIOR utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit LIFMIOR utan uppehåll.

Effekten av LIFMIOR jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med LIFMIOR 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg LIFMIOR hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och LIFMIOR 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

RÖNTGENOLOGISKT FÖRLOPP UNDER 24 MÅNADER: LIFMIOR JÄMFÖRT MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ <3 ÅR



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med LIFMIOR ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7.5 till 20 mg per vecka, mediandos 20 mg) eller en kombination av LIFMIOR och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) sjukdomsperiod där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi.

RESULTAT AV KLINISK EFFEKT VID 12 MÅNADER: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58.8 %	65.5 %	74.5 % ^{†,φ}
ACR 50	36.4 %	43.0 %	63.2 % ^{†,φ}
ACR 70	16.7 %	22.0 %	39.8 % ^{†,φ}
DAS			
Utgångsvärde ^b	5.5	5.7	5.5
Värde vecka 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Utgångsvärde	1.7	1.7	1.8
Vecka 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,φ}

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

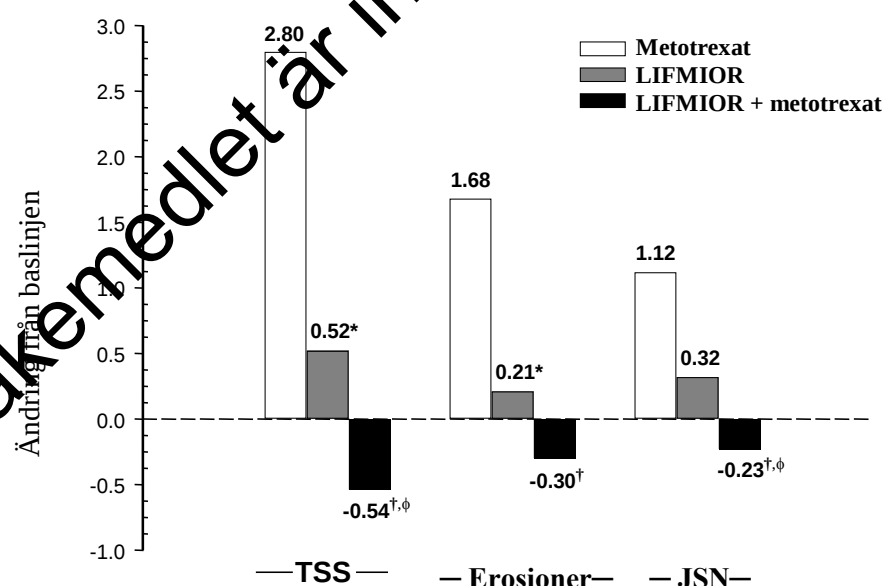
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1.6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot metotrexat and φ = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot LIFMIOR

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i LIFMIOR-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

RADIOLOGISKT FÖRLOPP: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION (12 MÅNADERS RESULTAT)



Parvis jämförelse p-värde: *=p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR mot metotrexat, † = p <

0,05 vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot metotrexat och $\phi = p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot LIFMIOR

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också signifikanta fördelar med LIFMIOR givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna LIFMIOR kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart LIFMIOR eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader, inträffade ingen försämring av sjukdomen med frekvensen 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg LIFMIOR (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg LIFMIOR en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg LIFMIOR två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med LIFMIOR var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority).

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad dubbel-blind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrit mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg LIFMIOR (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

RESPONS FÖR PATIENTER MED PSORIASISARTRIT

I PLACEBOKONTROLLERADE PRÖVNINGAR

	Procent av patienterna	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		

RESPONS FÖR PATIENTER MED PSORIASISARTRIT

I

PLACEBOKONTROLLERADE PRÖVNINGAR

Procent av patienterna

	Placebo	LIFMIOR ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, LIFMIOR vs placebo

c: p<0,01, LIFMIOR vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick LIFMIOR, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i LIFMIOR gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p≤ 0,001). LIFMIORs effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Förhöjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledsvärkan.

GENOMSNITTLIG (SE) ÅRLIG FÖRÄNDRING FRÅN STUDIESTART AV TOTAL SHARP SCORE

	Placebo	Etanercept
	(n = 104)	(n = 101)
12 månader	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av LIFMIOR förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av LIFMIOR.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt även med 50 mg administrerat en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av LIFMIOR hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserande dubbelblinda studier som jämförde 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka med placebo.

Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med LIFMIOR. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg LIFMIOR (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar ≥ 20 % förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med LIFMIOR i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inleddes.

RESPONS FÖR PATIENTER MED ANKYLOSERANDE SPONDYLIT I EN PLACEBOKONTROLLERAD PRÖVNING		
	Procent av patienterna	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Ankyloserande Spondylit Respons		
ASAS 20		
2 veckor	32	46 ^a
3 månader	47	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått LIFMIOR, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg LIFMIOR (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

LIFMIORs effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg LIFMIOR en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med LIFMIOR i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	LIFMIOR N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,3	24,8 ^c
BASDAI***50	43,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$ respektive c: $p < 0,05$ mellan LIFMIOR och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick LIFMIOR. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med LIFMIOR (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla LIFMIOR-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

LIFMIOR visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick LIFMIOR var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Vuxna med plaquepsoriasis

LIFMIOR rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone var och en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

LIFMIORs effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför LIFMIOR med andra systemiska behandlingar. Istället har LIFMIORs säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla LIFMIOR 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) ≥ 10 vid screening. LIFMIOR administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de följande 18 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av LIFMIOR enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med LIFMIOR (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg LIFMIOR eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg LIFMIOR två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg LIFMIOR eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den LIFMIORbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den LIFMIORbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIERN 2, 3 OCH 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 162 v 24 ^a	25 mg 2 gång/vecka n = 164 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 24 ^a	Placebo n = 193 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	Placebo n = 46 v 12	50 mg en gång/vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/vecka n = 90 v 24
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p≤ 0,0001 jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta LIFMIOR 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med LIFMIOR, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors terapi.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Ingen återkommande uppblossning av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala LIFMIOR-behandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av LIFMIOR sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med LIFMIOR en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38%) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) (p<0,0001). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där LIFMIOR givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller

kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot LIFMIOR

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasis artrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7 % vid plaquepsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av LIFMIOR bedömdes i en två-fas studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) LIFMIOR subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på LIFMIOR eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som ≥ 30 % försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på LIFMIOR ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %) som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick LIFMIOR och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med LIFMIOR i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter

som behandlades med enbart metotrexat (3.8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med LIFMIOR i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med LIFMIOR. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekten av avbruten eller minskad rekommenderad dos av LIFMIOR efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA $\geq$ 3, inklusive $\geq$ 10 % av BSA, och PASI $\geq$ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till LIFMIOR en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor

	LIFMIOR 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-statistisk Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till LIFMIOR. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av LIFMIOR 0,8mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med LIFMIOR var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg LIFMIOR uppmättes medelvärde för $C_{\max}$ hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA-patienter var vid steady state $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för LIFMIOR 50 mg givet en gång per vecka ($n=21$), jämfört med $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka ($n=16$). I en öppen, engångsdos-, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner fann man att etanercept administrerat som en engångsinjektion om 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg LIFMIOR givet en gång per vecka ($n=154$) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka ($n=148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för LIFMIOR hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populations-kinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatriisk population

Pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med LIFMIOR fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg LIFMIOR/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriiska patienter med plaquepsoriasis

Pediatriiska patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatriiska patienter med plaquepsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. LIFMIOR har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och postnatal toxicitet har inte gjorts med LIFMIOR, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

LIFMIOR orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. LIFMIOR orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles för patienter med reumatoid artrit vid den rekommenderade humana dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E-121)

Sackaros

Trometamol

Lösningsmedel

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga studier gällande blandbarheten har gjorts, varför detta läkemedel inte får blandas med andra.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Produkten har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25°C efter beredning. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden för användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 6 timmar vid högst 25°C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

LIFMIOR kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska (4 ml, glas typ I) med gummiproppar, aluminiumförseglingar och snäpplock av plast. LIFMIOR levereras med sprutor som är fyllda i förväg med vatten för injektionsvätskor. Sprutorna är av glas typ I. Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 ampuller LIFMIOR med 4, 8 eller 24 förfyllda sprutor med lösningsmedel, 4, 8 eller 24 nålar, 4, 8 eller 14 ampulladaptar och 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

LIFMIOR bereds före användning till injektionslösning med 1 ml vatten för injektion, och administreras sedan via subkutan injektion. LIFMIOR innehåller inga antibakteriella konserveringsmedel varför lösningar som beretts med vatten för injektionsvätskor bör administreras så snart som möjligt, och senast 6 timmar efter beredning av lösningen. Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. Lite vitt skum kan finnas kvar i flaskan men det är normalt. LIFMIOR ska inte användas om inte allt pulver i flaskan lösts upp inom 10 minuter. Om så är fallet, börja om med en ny flaskan.

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd LIFMIOR återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion."

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/002
EU/1/16/1165/003
EU/1/16/1165/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 Februari 2017

Datum för förnyat godkännande: {DD månad YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIFMIOR 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells). Etanercept är en dimer av ett s.k. chimäriskt protein, en hybrid som erhålls genom genteknisk sammanfogning av den extracellulära, ligandbindande domänen av TNF-receptor 2 (TNFR2/p75) med Fc-domänen i humant IgG1. Denna Fc-del innehåller den brugg- (dimer-) bildande regionen, CH₂-och CH₃-regionerna men inte CH₁-regionen i IgG1. Etanercept innehåller 934 aminosyror och har en molekylvikt uppmätt till omkring 150 kDa. Den specifika aktiviteten hos etanercept är $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionslösningen är klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun.

4. KLINISKA UPPLIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

LIFMIOR i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

LIFMIOR kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

LIFMIOR är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

LIFMIOR, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

LIFMIOR har inte studerats hos barn yngre än 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. LIFMIOR har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visas minskad utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår ikke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plaquesoriasis

Behandling av måttlig till svår plaquesoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos pediatrika patienter från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med LIFMIOR bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, ikke-radiografisk axial spondylartrit, plaquesoriasis samt plaquesoriasis hos pediatrika patienter.

Patienter som behandlas med LIFMIOR ska tilldelas ett särskilt patientkort.

LIFMIOR tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt. (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plaquesoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med LIFMIOR ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor eller 50 mg en gång per vecka. Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrisk population

Dosen för LIFMIOR är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se speciella doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 6 år för indikationen plaquepsoriasis.

Administreringssätt

LIFMIOR administreras som subkutan injektion (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering av LIFMIOR återfinns i bipacksedeln avsnitt 7.

”Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion.”

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med LIFMIOR bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Med syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn samt batchnummer av administrerat läkemedel tydligt anges i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med LIFMIOR. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasit (däribland protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med LIFMIOR bör övervakas noggrant. LIFMIORs säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Administreringen av LIFMIOR ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Man bör vara återhållsam med behandling med LIFMIOR till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR.

innan behandling med LIFMIOR påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med LIFMIOR påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av LIFMIOR sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av LIFMIOR-behandlingen nogt övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med LIFMIOR.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med LIFMIOR påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av LIFMIOR hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med LIFMIOR. LIFMIOR ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av LIFMIOR och anakinra har sågs i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart LIFMIOR. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av LIFMIOR och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av LIFMIOR har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om LIFMIOR administreras till, personer med känt eller möjlig latexallergi.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med LIFMIOR sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följdskjdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus

bör tillfälligt avbryta behandlingen med LIFMIOR och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av LIFMIOR hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebo-patienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi $\leq$ 18 års ålder), inklusive LIFMIOR. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med LIFMIOR. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer. Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med LIFMIOR. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med LIFMIOR. I en dubbellinigt, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 164 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll LIFMIOR i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll LIFMIOR. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med LIFMIOR kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med LIFMIOR och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter och deras föräldrar

eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med LIFMIOR omedelbart avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polineuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med LIFMIOR har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när LIFMIOR förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I kontrollerade kliniska prövningar som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen LIFMIOR och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för LIFMIOR givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av LIFMIOR och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för LIFMIOR vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där LIFMIOR använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av LIFMIOR hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar LIFMIOR. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av LIFMIOR vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med LIFMIOR.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 inlaggande patienter som behandlades med antingen LIFMIOR eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade LIFMIOR ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med LIFMIOR var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska LIFMIOR ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med LIFMIOR till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med LIFMIOR i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att LIFMIOR skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade

med LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen. LIFMIOR rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av LIFMIOR hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Speciella patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med LIFMIOR jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrisk population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med LIFMIOR påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och uveit hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Det har förekommit rapporter om IBD och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med LIFMIOR och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen LIFMIOR eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick LIFMIOR och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7%) och neutropeni än patienter som fick LIFMIOR (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av LIFMIOR och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket LIFMIOR adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när LIFMIOR administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med LIFMIOR och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. LIFMIOR bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos LIFMIOR rekommenderas generellt inte.

Amning

Utsöndring av etanercept i bröstmjölk har rapporterats efter subkutan administrering. Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Eftersom immunoglobuliner liksom många andra läkemedel kan utsöndras i bröstmjolk måste man överväga om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med LIFMIOR ska avbrytas, med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för LIFMIOR. TNF-antagonister som LIFMIOR påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med LIFMIOR. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av LIFMIOR inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av LIFMIOR. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar på vuxna och rapporter efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet				Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				(se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumoni och lungfibros)*		
Lever och gallvägar			Förhöjda lever-enzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i extremiteter), urticaria, psoriasislignande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletal a systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering av läkemedlet	Reaktioner på injektionssättet (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den

undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med LIFMIOR. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med LIFMIOR i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick LIFMIOR en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36% mot 9%). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna behandlades ej. Där sår behandlades fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6% av patienterna, som behandlats med LIFMIOR, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4% av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med LIFMIOR i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart LIFMIOR, enbart metotrexat eller med LIFMIOR i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen LIFMIOR och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med LIFMIOR i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo.

Allvarliga infektioner hos LIFMIOR-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med LIFMIOR; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med LIFMIOR hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnittet 4.4). LIFMIOR kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med LIFMIOR-behandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (däribland protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal

kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick LIFMIOR. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med LIFMIOR (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick LIFMIOR jämfört med 4 % i placebogrupper), och vid mätning mot *Anti-Histidia luciliae* (3 % hos patienter som fick LIFMIOR mot ingen i placebogrupper). Andelen patienter behandlade med LIFMIOR som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogrupper. Effekten av långtidsbehandling med LIFMIOR avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subaktiv kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med LIFMIOR och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart LIFMIOR. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1000/\text{mm}^3$). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatrisk population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativa sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med LIFMIOR (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med LIFMIOR hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick LIFMIOR under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19% av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9%, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19%, 1,7 fall per patient och år) och kräkningar (13%, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om inflammatorisk tarmsjukdom och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR inklusive ett fåtal fall som indikerar att återfall kan ske vid återinsättning av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Biverkningar hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg LIFMIOR subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) hämmare,

ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, en studie på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av LIFMIOR jävades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR-svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med LIFMIOR än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% och 59%, placebo 23% och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: LIFMIOR 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ LIFMIOR mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick LIFMIOR uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick LIFMIOR uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt

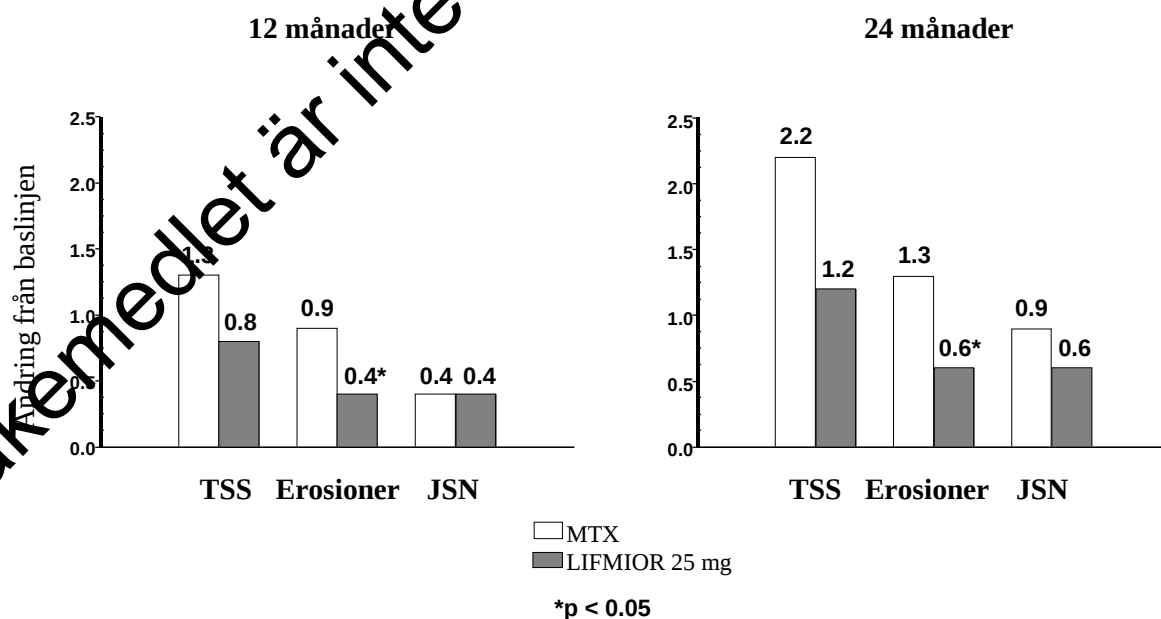
hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med LIFMIOR i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med LIFMIOR återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med LIFMIOR (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med LIFMIOR utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit LIFMIOR utan uppehåll..

Effekten av LIFMIOR jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med LIFMIOR 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer, vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg LIFMIOR hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och LIFMIOR 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

RÖNTGENOLOGISKT FÖRLOPP UNDER 24 MÅNADER: LIFMIOR JÄMFÖRT MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ <3 ÅR



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med LIFMIOR ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination

av LIFMIOR och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi.

RESULTAT AV KLINISK EFFEKT VID 12 MÅNADER: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58.8 %	65.5 %	74.5 % ^{†,ϕ}
ACR 50	36.4 %	43.0 %	63.2 % ^{†,ϕ}
ACR 70	16.7 %	22.0 %	39.8 % ^{†,ϕ}
DAS			
Utgångsvärde ^b	5.5	5.7	5.5
Värde vecka 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgångsvärde	1.7	1.7	1.8
Vecka 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,ϕ}

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

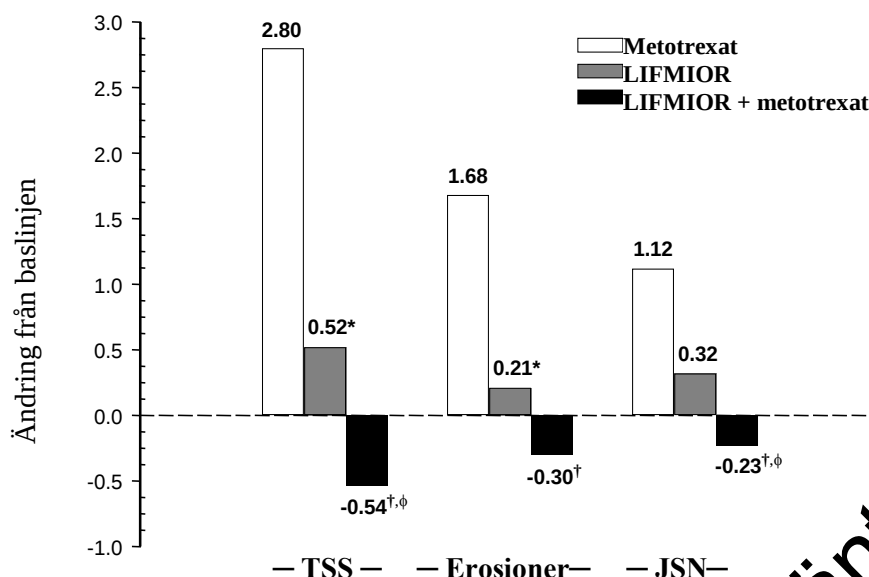
b: Resultaten för DAS är medelvärden

c: Remission definieras som DAS ≤ 1.6

Parvis jämförelse p-värde: [†] = $p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot metotrexat and $\phi = p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot LIFMIOR

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i LIFMIOR-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

RADIOLOGISKT FÖRLOPP: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION (12 MÅNADERS RESULTAT)



Parvis jämförelse p-värde: *= $p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR mot metotrexat, $† = p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot metotrexat och $φ = p < 0,05$ vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot LIFMIOR

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också signifikanta fördelar med LIFMIOR givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som följt bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna LIFMIOR kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart LIFMIOR eller enbart metotrexat (62%, 50% respektive 36%, $p < 0,05$). Skillnaden mellan LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader, inträffade ingen försämring av sjukdomen med frekvensen 78%, 70% respektive 61%.

Säkerheten och effekten av 50 mg LIFMIOR (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg LIFMIOR en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg LIFMIOR två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med LIFMIOR var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority). En engångsinjektion med LIFMIOR 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner med 25 mg/ml.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID

(86%), DMARD (80%) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg LIFMIOR (baserat på dositreringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

RESPONS FÖR PATIENTER MED PSORIASISARTRIT
I
PLACEBOKONTROLLERADE PRÖVNINGAR

	Procent av patienterna	
	Placebo	LIFMIOR^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	33 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31 ^b	72 ^b
6 månader	23 ^b	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR subkutant två gånger i veckan

b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs placebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick LIFMIOR, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet ($p < 0,001$), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR, jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar togs vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring $\leq 0,5$) större i LIFMIOR gruppen jämfört med placebo (73% vs 47%, respektive $p \leq 0,001$). LIFMIORs effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

GENOMSnittlig (SE) ÅRLIG FÖRÄNDRING FRÅN STUDIESTART AV TOTAL SHARP SCORE

Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 månader	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av LIFMIOR förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av LIFMIOR.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt även med 50 mg administrerat en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av LIFMIOR hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserande dubbelblinda studier som jämförde 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med LIFMIOR. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg LIFMIOR (baserat på doser i tidigare studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutan två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar ≥ 20 % förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50%-ig respektive 70%-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med LIFMIOR i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

RESPONS FÖR PATIENTER MED ANKYLOSERANDE SPONDYLIT I EN PLACEBOKONTROLLERAD PRÖVNING		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått LIFMIOR var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg LIFMIOR (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

LIFMIORs effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg LIFMIOR en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med LIFMIOR i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	LIFMIOR N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan LIFMIOR och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick LIFMIOR. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med LIFMIOR (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla LIFMIOR-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

LIFMIOR visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick LIFMIOR var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Gråd 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axiat spondylartrit.

Vuxna med plaquepsoriasis

LIFMIOR rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försäkring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone var och en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

LIFMIORs effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför LIFMIOR med andra systemiska behandlingar. Istället har LIFMIORs säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekten i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade $\geq 10\%$ av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla LIFMIOR 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. LIFMIOR administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av

LIFMIOR enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med LIFMIOR (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg LIFMIOR eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg LIFMIOR två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg LIFMIOR eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den LIFMIORbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30%) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2%) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56% av patienterna i den LIFMIORbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5% av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIERN 2, 3 OCH 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----	
	-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----	
	Placebo n = 166 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 24 ^a	Placebo n = 193 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	Placebo n = 46 v 12	50 mg en gång/vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/vecka n = 90 v 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogrupperna började ta LIFMIOR 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 12 till vecka 24.

b. Dermatology Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med LIFMIOR, noterades signifikant responsjämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors terapi.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringsen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50% vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI $\geq 150\%$ i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Ingen återkommande uppblossning av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala LIFMIORbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av LIFMIOR sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med LIFMIOR en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2%) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där LIFMIOR givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studier som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot LIFMIOR

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6% vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasis artrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7% vid plaquepsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av LIFMIOR bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter mellan 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett konsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) LIFMIOR subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på LIFMIOR eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74%) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24%) som kvarstod på LIFMIOR ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77%), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick LIFMIOR och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med LIFMIOR i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med LIFMIOR i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier. Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandling inom 3 månader från behandlingsstarten med LIFMIOR. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekten av avbruten eller minskad rekommenderad dos av LIFMIOR efter långtidсанvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till LIFMIOR en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor

	LIFMIOR	Placebo
	0,8 mg/kg en gång per vecka	
	(N = 106)	(N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p<0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till LIFMIOR. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av LIFMIOR 0,8mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med LIFMIOR var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg LIFMIOR uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för LIFMIOR 50 mg givet en gång per vecka ($n=21$), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiell AUC 316 mgh/l för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka ($n=16$). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg LIFMIOR givet en gång per vecka ($n=154$) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka ($n=148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring $0,005 \text{ l/timme}$ hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på $0,11 \text{ l/timme}$ som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för LIFMIOR hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med LIFMIOR fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg LIFMIOR/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriska patienter med plaquepsoriasis

Pediatriska patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 9 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos barn och ungdomar med plaquepsoriasis var liknande den som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. LIFMIOR har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och postnatal toxicitet har inte gjorts med LIFMIOR, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

LIFMIOR orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. LIFMIOR orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles för patienter med reumatoid artrit vid den rekommenderade humana dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
L-Argininhydroklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfostatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga studier gällande blandbarheten har gjorts, varför detta läkemedel inte får blandas med andra.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

LIFMIOR kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterförpackningen. I juskansligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar glasspruta (glas typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och plastkolv.

Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 förfyllda sprutor LIFMIOR och 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol. Nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar glasspruta (glas typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och plastkolv.

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda sprutor LIFMIOR och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol. Nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

LIFMIOR förfylld spruta ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion.

Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion."

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 Februari 2017
Datum för förnyat godkännande: {DD månad YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTPRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells). Etanercept är en dimer av ett s.k. chimäriskt protein, en hybrid som erhålls genom genetisk sammanfogning av den extracellulära, ligandbindande domänen av hTNF-receptor 2 (TNFR2/p75) med Fc-domänen i humant IgG1. Denna Fc-del innehåller den brygg- (dimer) bindande regionen, CH₂-och CH₃-regionerna men inte CH₁-regionen i IgG1. Etanercept innehåller 954 aminosyror och har en molekylvikt uppmätt till omkring 150 kDa. Den specifika aktiviteten hos etanercept är $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionslösningen är klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

LIFMIOR i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret på behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

LIFMIOR kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

LIFMIOR är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

LIFMIOR, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoid faktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

LIFMIOR har inte studerats hos barn yngre än 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. LIFMIOR har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår ikke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetföntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plaquesoriasis

Behandling av måttlig till svår plaquesoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med LIFMIOR bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, ikke-radiografisk axial spondylartrit, plaquesoriasis samt plaquesoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med LIFMIOR ska tilldelas ett särskilt patientkort.

LIFMIOR för injektionspenna tillhandahålls i styrkan 50 mg. Andra beredningsformer är tillgängliga i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och ikke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plaquesoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandling med LIFMIOR ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Dosen för LIFMIOR är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutan två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn 4 år och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 6 år för indikationen plaquesoriasis.

Administreringssätt

LIFMIOR administreras som subkutan injektion (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering av LIFMIOR återfinns i bipacksedeln avsnitt 7.

”Användning av MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR”

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med LIFMIOR bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Med syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn samt batchnummer av administrerat läkemedel tydligt anges i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med LIFMIOR. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (däribland protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats till följd av särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med LIFMIOR bör övervakas noggrant. LIFMIORs säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Administreringen av LIFMIOR ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Man bör vara återhållsam med behandling med LIFMIOR till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gångt eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miljär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR.

Innan behandling med LIFMIOR påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuellt tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med LIFMIOR påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av LIFMIOR sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av LIFMIOR-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med LIFMIOR.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, har rapporterats. Det omfattar

rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med LIFMIOR påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialtläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av LIFMIOR hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med LIFMIOR. LIFMIOR ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av LIFMIOR och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart LIFMIOR. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av LIFMIOR och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av LIFMIOR har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas omedelbart och lämplig behandling ges.

Nålskyddet till den förfyllda injektionspenen innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om LIFMIOR administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med LIFMIOR sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulin nivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följdjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör omedelbart avbryta behandlingen med LIFMIOR och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av LIFMIOR hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi $\leq$ 18 års ålder), inklusive LIFMIOR. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med LIFMIOR. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer. Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler patienter med NMSC bland dem som fick LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med LIFMIOR. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med LIFMIOR. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll LIFMIOR i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll LIFMIOR. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med LIFMIOR kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med LIFMIOR och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter och deras föräldrar eller vårdgivare bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall de utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med LIFMIOR omedelbart avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polineuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati).

Fastän inga kliniska prövningar med LIFMIOR har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när LIFMIOR förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I kontrollerade kliniska prövningar som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen LIFMIOR och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för LIFMIOR givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av LIFMIOR och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för LIFMIOR vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där LIFMIOR använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av LIFMIOR hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar LIFMIOR. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av LIFMIOR vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med LIFMIOR.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 inlaggande patienter som behandlades med antingen LIFMIOR eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade LIFMIOR ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med LIFMIOR var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska LIFMIOR ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med LIFMIOR till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med LIFMIOR i tillägg till standardbehandling (cyklofosfamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att LIFMIOR skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen. LIFMIOR rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av LIFMIOR hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Speciella patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med LIFMIOR jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med LIFMIOR påbörjas (se avsnitt 4.8). Vaccinationer, ovan).

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och uveit hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Det har förekommit rapporter om IBD och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med LIFMIOR och anakinra har haft en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen LIFMIOR eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind, placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick LIFMIOR och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick LIFMIOR (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av LIFMIOR och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket LIFMIOR adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när LIFMIOR administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med LIFMIOR och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90, justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. LIFMIOR bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mormor behandlats med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos LIFMIOR rekommenderas generellt inte.

Amning

Utsöndring av etanercept i bröstmjolk har rapporterats efter subkutan administrering. Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Eftersom immunoglobuliner liksom många andra läkemedel kan utsöndras i bröstmjolk måste man överväga om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med LIFMIOR ska avbrytas, med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för LIFMIOR. TNF-antagonister som LIFMIOR påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med LIFMIOR. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av LIFMIOR inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid

användning av LIFMIOR. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar på vuxna och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringsyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan reaktion), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet				Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletal a systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, akut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället	Reaktioner på injektionss tället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med LIFMIOR. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med LIFMIOR i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick LIFMIOR en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna behandlades ej. Där sår behandlades fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom reciderande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med LIFMIOR, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3% av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med LIFMIOR i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (missfärd), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart LIFMIOR, enbart metotrexat eller med LIFMIOR i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen LIFMIOR och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med psoriasis som behandlats med LIFMIOR i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos LIFMIOR-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med LIFMIOR; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med LIFMIOR hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnittet 4.4). LIFMIOR kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med LIFMIOR-behandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- och bland protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09% för de 15 402 patienterna som fick LIFMIOR. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en

invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med LIFMIOR (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick LIFMIOR jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick LIFMIOR mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med LIFMIOR som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med LIFMIOR avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid artrit positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subaktiv kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumoni och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med LIFMIOR och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart LIFMIOR. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1000/\text{mm}^3$). Under neutropenin utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatriisk population

Biverkningar hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra

speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med LIFMIOR (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med LIFMIOR hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick LIFMIOR under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om inflammatorisk tarmsjukdom och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR inklusive ett fåtal fall som indikerar att återfall kan ske vid återinsättning av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Biverkningar hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg LIFMIOR subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot LIFMIOR.

FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till

ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripna hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimerer lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, en studie på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följande Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med LIFMIOR än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: LIFMIOR 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ LIFMIOR mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick LIFMIOR uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick LIFMIOR uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och någgs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med LIFMIOR i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

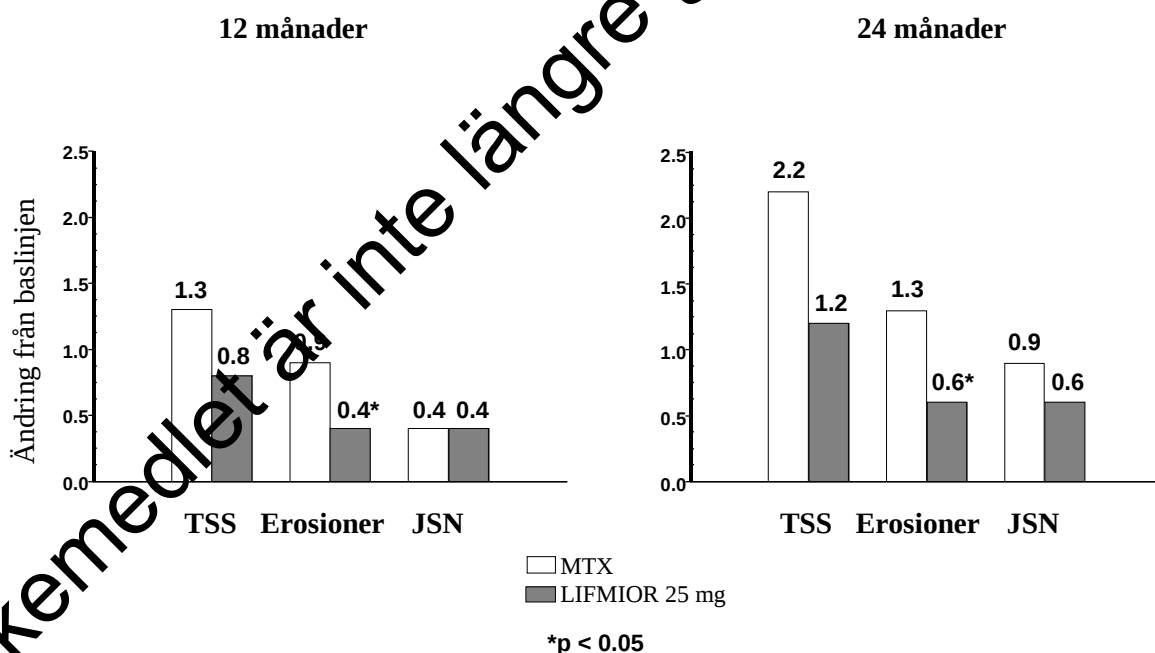
Inom en månad efter avslutad behandling med LIFMIOR återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med LIFMIOR (efter

behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med LIFMIOR utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit LIFMIOR utan uppehåll.

Effekten av LIFMIOR jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med LIFMIOR 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna förbättring kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (joint space narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter pålästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg LIFMIOR hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och LIFMIOR 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

RÖNTGENOLOGISKT FÖRLOPP UNDER 24 MÅNADER: LIFMIOR JÄMFÖRT MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ <3 ÅR



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med LIFMIOR ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7.5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av LIFMIOR och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi.

RESULTAT AV KLINISK EFFEKT VID 12 MÅNADER: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58.8 %	65.5 %	74.5 % ^{†,φ}
ACR 50	36.4 %	43.0 %	63.2 % ^{†,φ}
ACR 70	16.7 %	22.0 %	39.8 % ^{†,φ}
DAS			
Utgångsvärde ^b	5.5	5.7	5.5
Värde vecka 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Utgångsvärde	1.7	1.7	1.8
Vecka 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,φ}

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

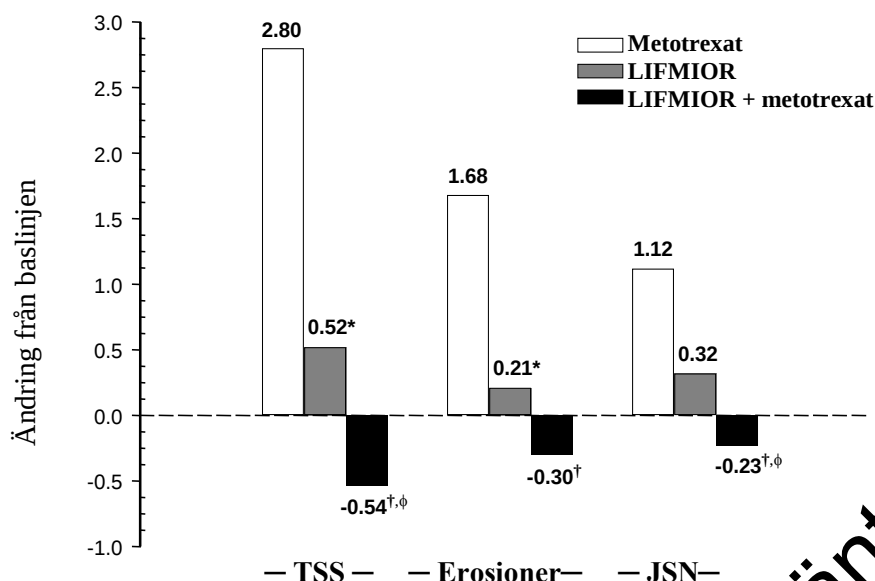
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1.6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot metotrexat and
φ = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot LIFMIOR

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i LIFMIOR-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

RADIOLOGISKT FÖRLOPP: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION (12 MÅNADERS RESULTAT)



Parvis jämförelse p-värde: *=p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR mot metotrexat, † = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot metotrexat och φ = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot LIFMIOR

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också signifikanta fördelar med LIFMIOR givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS ≤ 0,5) efter 24 månader högre i grupperna LIFMIOR kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart LIFMIOR eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, p<0.05). Skillnaden mellan LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant (p<0.05). Högst patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader, inträffade ingen försämring av sjukdomen med frekvensen 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg LIFMIOR (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg LIFMIOR en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg LIFMIOR två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med LIFMIOR var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority). En engångsinjektion med LIFMIOR 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner med 25 mg/ml.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i

≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg LIFMIOR (baserat på dositreringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

RESPONS FÖR PATIENTER MED PSORIASISARTRIT **I** **PLACEBOKONTROLLERADE PRÖVNINGAR**

	Procent av patienterna	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, LIFMIOR vs placebo

c: p<0,01, LIFMIOR vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick LIFMIOR, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo i alla måttningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i LIFMIOR gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p≤ 0,001). LIFMIORs effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

GENOMSnittlig (SE) ÅRLIG FÖRÄNDRING FRÅN STUDIESTART AV TOTAL SHARP SCORE

Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 månader	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av LIFMIOR förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av LIFMIOR.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt även med 50 mg administrerat en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av LIFMIOR hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserande dubbelblinda studier som jämförde 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med LIFMIOR. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg LIFMIOR (baserat på doser i tidigare studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutan två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier. Jämfört med placebo, resulterade behandling med LIFMIOR i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inleddes.

RESPONS FÖR PATIENTER MED ANKYLOSERANDE SPONDYLIT I EN PLACEBOKONTROLLERAD PRÖVNING		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått LIFMIOR var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg LIFMIOR (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg LIFMIOR administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

LIFMIORs effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg LIFMIOR en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med LIFMIOR i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	LIFMIOR N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan LIFMIOR och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick LIFMIOR. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med LIFMIOR (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC-poäng mätt på MRI för alla LIFMIOR-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

LIFMIOR visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick LIFMIOR var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Vuxna med plaquepsoriasis

LIFMIOR rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone var och en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

LIFMIOR, jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför LIFMIOR med andra systemiska behandlingar. Istället har LIFMIORs säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 d.v.s. minst 75% förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade $\geq 10\%$ av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla LIFMIOR 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. LIFMIOR administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan

eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av LIFMIOR enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med LIFMIOR (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg LIFMIOR eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg LIFMIOR två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg LIFMIOR eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den LIFMIORbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0,0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den LIFMIORbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIERN 2, 3 OCH 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----			
	Placebo n = 166 v 12	25 mg 2 gånger/ vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gånger/ vecka n = 164 v 12	50 mg 2 gånger/ vecka n = 164 v 12	Placebo n = 193 v 12	25 mg 2 gånger/ vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gånger/ vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gånger/ vecka n = 196 v 12	Placebo n = 46 v 12	50 mg en gång/ vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/ vecka n = 90 v 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	77	9	64*	77*		9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	59	3	34*	49*		2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	55	4	39*	57*		4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogrupperna började ta LIFMIOR 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med LIFMIOR, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors terapi.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥ 150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Ingen återkommande uppblossning av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade

allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala LIFMIOR-behandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av LIFMIOR sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med LIFMIOR en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38%) jämfört med den grupp som fått placebo (2%) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71% uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där LIFMIOR givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilda patientens behov.

Antikroppar mot LIFMIOR

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6% vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasis artrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7% vid plaquepsoriasis hos pediatriiska patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7% hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9%.

Pediatriisk population

Pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av LIFMIOR bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) LIFMIOR subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på LIFMIOR eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som ≥ 30 % försämring i 3 av de 6 JRA fastställda

kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på LIFMIOR ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick LIFMIOR och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med LIFMIOR i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med LIFMIOR i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med LIFMIOR. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekten av avbruten eller minskad rekommenderad dos av LIFMIOR efter långtidсанvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till LIFMIOR en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor

	LIFMIOR	
	0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p<0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till LIFMIOR. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av LIFMIOR 0,8mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med LIFMIOR var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg LIFMIOR uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $105 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för LIFMIOR 50 mg givet en gång per vecka (n=21), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka (n=16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg LIFMIOR givet en gång per vecka (n=154) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka (n=148).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för LIFMIOR hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med LIFMIOR fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg LIFMIOR/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriska patienter med plaquepsoriasis

Pediatriska patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos barn och ungdomar med plaquepsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. LIFMIOR har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och potential toxicitet har inte gjorts med LIFMIOR, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos möss.

LIFMIOR orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. LIFMIOR orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles för patienter med reumatoid artrit vid den rekommenderade humana dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
L-Argininhydroklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfostatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga studier gällande blandbarheten har gjorts, varför detta läkemedel inte får blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

LIFMIOR kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den förfyllda injektionspennan (MYCLIC) innehåller en förfylld spruta med LIFMIOR. Sprutan inuti injektionspennan är gjord av klart typ I-plast med nål av rostfritt stål 27 G, nålskydd i gummi och plastkolv. Nålskyddet till den förfyllda injektionspennan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex). Se avsnitt 4.4.

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda injektionspennor med LIFMIOR och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

LIFMIOR förfylld injektionspenna är avsedd för engångsanvändning och ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda injektionspennan har antagit rumstemperatur. Kontrollera, genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret, att lösningen är klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Användning av MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR".

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/11
EU/1/16/1165/12
EU/1/16/1165/13

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 Februari 2017
Datum för förnyat godkännande: {DD månad YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIFMIOR 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg etanercept. Beredd lösning innehåller 10 mg/ml etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells). Etanercept är en dimer av ett s.k. chimäriskt protein, en hybrid som erhålls genom genetisk sammanfogning av den extracellulära, ligandbindande domänen av hTNF-receptor 2 (TNFR2/p75) med Fc-domänen i humant IgG1. Denna Fc-del innehåller den brygg- (dimer) bindande regionen, CH₂-och CH₃-regionerna men inte CH₁-regionen i IgG1. Etanercept innehåller 954 aminosyror och har en molekylvikt uppmätt till omkring 150 kDa. Den specifika aktiviteten hos etanercept är $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

En fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt. Lösningsmedlet är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

LIFMIOR har inte studerats hos barn yngre än 2 år.

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos pediatrika patienter från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med LIFMIOR bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av juvenil idiopatisk artrit eller plaquesoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som

behandlas med LIFMIOR ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Dosering

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

Injektionsflaskan på 10 mg är avsedd för pediatrika patienter som ordinerar en dos på 10 mg eller mindre. Varje injektionsflaska av LIFMIOR 10 mg ska användas vid ett enskilt tillfälle av en enskild patient och resten av injektionsflaskan ska kasseras.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos). administreras subkutan två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plaquesoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med LIFMIOR är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av LIFMIOR för barn under 6 år för indikationen plaquesoriasis.

Administreringssätt

LIFMIOR administreras som subkutan injektion. LIFMIOR pulver till injektionsvätska måste beredas i 1 ml vätska före användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd LIFMIOR återfinns i bipacksedens avsnitt 7. "Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion."

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med LIFMIOR bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Med syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn samt batchnummer av administrerat läkemedel tydligt anges i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med LIFMIOR. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (däribland protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med LIFMIOR bör övervakas noggrant. LIFMIORs säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Administreringen av LIFMIOR ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Man bör vara återhållsam med behandling med LIFMIOR till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med LIFMIOR.

Innan behandling med LIFMIOR påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innehålla detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulussvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med LIFMIOR påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av LIFMIOR sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av LIFMIOR-behandlingen noggrant övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktneigung, låggradig feber) under och efter behandling med LIFMIOR.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med LIFMIOR påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av LIFMIOR hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med LIFMIOR. LIFMIOR ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av LIFMIOR och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart LIFMIOR. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av LIFMIOR och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av LIFMIOR har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvar. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med LIFMIOR sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppklarat utan följdsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med LIFMIOR och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av LIFMIOR hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna hämelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi $\leq$ 18 års ålder), inklusive LIFMIOR. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive LIFMIOR. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med LIFMIOR. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer. Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland de som fått LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med LIFMIOR. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med LIFMIOR. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll LIFMIOR i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll LIFMIOR. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med LIFMIOR kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med LIFMIOR. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med LIFMIOR och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, föräldrar eller vårdgivare som behandlas eller behandlar patienter med LIFMIOR bör informeras om att de omedelbart bör söka medicinsk hjälp om patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med LIFMIOR omedelbart avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifer demyeliniserande polineuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med LIFMIOR har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när LIFMIOR förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I kontrollerade kliniska prövningar som pågått under två år på vuxna patienter med reumatoid artrit, med kombinationen LIFMIOR och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för LIFMIOR givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av LIFMIOR och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för LIFMIOR vid långtidsanvändning i

kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där LIFMIOR använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iakttä försiktighet vid användning av LIFMIOR hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar LIFMIOR. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter med tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av LIFMIOR vid behandling av hjärtsvikt avslutades tidigt på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med LIFMIOR.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 ineliggande patienter som behandlades med antingen LIFMIOR eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade LIFMIOR ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med LIFMIOR var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska LIFMIOR ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med LIFMIOR till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med LIFMIOR i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat) och glukokortikosteroider under i medeltal 25 månader, har inte visat att LIFMIOR skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med LIFMIOR jämfört med kontrollgruppen. LIFMIOR rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av LIFMIOR hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Speciella patientgrupper

Äldre

I fas I studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med LIFMIOR jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttä försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med LIFMIOR påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och uveit hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Det har förekommit rapporter om IBD och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med LIFMIOR och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen LIFMIOR eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick LIFMIOR och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick LIFMIOR (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av LIFMIOR och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och LIFMIOR resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket LIFMIOR adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när LIFMIOR administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överföra användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med LIFMIOR och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller

infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. LIFMIOR bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos LIFMIOR rekommenderas generellt inte.

Amning

Utsöndring av etanercept i bröstmjolk har rapporterats efter subkutan administrering. Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Eftersom immunoglobuliner liksom många andra läkemedel kan utsöndras i bröstmjolk måste man överväga om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med LIFMIOR ska avbrytas, med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pediatrisk population

Biverkningar hos pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos barn med juvenil idiopatisk artrit, med avseende på frekvens och typ, liknande de som har setts hos vuxna patienter (se nedan, Biverkningar hos vuxna). Skillnader i biverkningar jämfört med vuxna och andra speciella ställningstaganden, diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt liknande till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (inkluderar grupp A), diabetes mellitus och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med LIFMIOR. Frekvensen och svårighetsgraden av infektionerna var likartade för 58 patienter som slutförde en förlängd behandling i 12 månader. Typ och omfattning av andra biverkningar (inklusive infektioner) hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med LIFMIOR hos vuxna patienter med reumatoid artrit, och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick LIFMIOR under 3 månader, jämfört med 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. De rapporterade biverkningarna inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om inflammatorisk tarmsjukdom och uveit hos JIA-patienter som behandlas med LIFMIOR inklusive ett fåtal fall som indikerar att återfall kan ske vid återinsättning av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Biverkningar hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

Vuxna

Biverkningar hos vuxna

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för LIFMIOR. TNF-antagonister som LIFMIOR påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med LIFMIOR. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av LIFMIOR inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av LIFMIOR. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar på vuxna och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4)
Blodet och			Trombocytopeni,	Pancytopeni*	Aplastisk	Hematofag

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
lymfsystemet			anemi, leukopeni, neutropeni		anemi*	histiocytos (makrofagaktive ringssyndrom) [†]
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet				Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering (inklusive Guillain-Barre syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrade och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolis	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Allmänna symtom	Reaktioner på	Pyrexia				

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
och/eller symtom vid administreringss tället	injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*					

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

† Se under avsnitt "Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit" ovan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med LIFMIOR. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med LIFMIOR. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med LIFMIOR i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med LIFMIOR.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick LIFMIOR en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna behandlades ej. Där såren behandlades fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom reagerande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6% av patienterna, som behandlats med LIFMIOR, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4% av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med LIFMIOR i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga

jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart LIFMIOR, enbart metotrexat eller med LIFMIOR i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen LIFMIOR och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvensen av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med LIFMIOR i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos LIFMIOR-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med LIFMIOR; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med LIFMIOR hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner). (se avsnittet 4.4). LIFMIOR kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med LIFMIOR-behandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (däribland protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanläggning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09% för de 15 402 patienterna som fick LIFMIOR. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med LIFMIOR (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick LIFMIOR jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick LIFMIOR mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med LIFMIOR som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med LIFMIOR avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA, som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subaktiv kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för

interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med LIFMIOR och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart LIFMIOR. 2% av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler < 1000/mm³). Under neutropenin fick en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatrisk population

Se Sammanfattning av biverkningsprofilen, ovan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg LIFMIOR subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologi vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas och TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från tre studier på patienter med juvenil idiopatisk artrit, en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis, fyra studier på vuxna med reumatoid artrit och fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av LIFMIOR bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat, var med i studien. Patienterna kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1 fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) LIFMIOR subkutant två gånger per vecka. I fas 2 randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på LIFMIOR eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i del 2. I fas 2 upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på LIFMIOR ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick LIFMIOR och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med LIFMIOR i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn

i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3.8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med LIFMIOR i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit och som inte svarat på behandling med LIFMIOR inom 3 månader för att bedöma effekten av fortsatt behandling med LIFMIOR. Vidare har inte några studier genomförts för att utvärdera effekten av avbruten eller minskad rekommenderad dos av LIFMIOR efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA $\geq$ 3, inklusive $\geq$ 10 % av BSA, och PASI $\geq$ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till LIFMIOR en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor

	LIFMIOR 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Förkortningar: sPGA-Static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter LIFMIOR 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till LIFMIOR. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av LIFMIOR 0,8mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med LIFMIOR var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av LIFMIOR utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på

behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

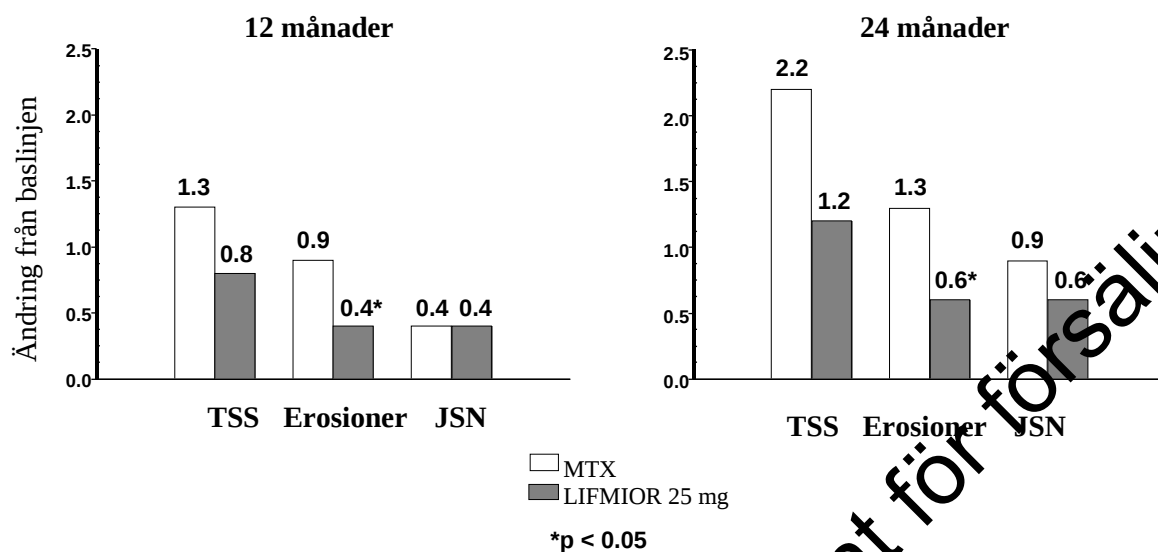
ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med LIFMIOR än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: LIFMIOR 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ LIFMIOR mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick LIFMIOR uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick LIFMIOR uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. LIFMIOR var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med LIFMIOR i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med LIFMIOR återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med LIFMIOR (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma på svar som hos patienter som behandlats med LIFMIOR utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit LIFMIOR utan uppehåll.

Effekten av LIFMIOR jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med LIFMIOR 25 mg liknade de som man hade sett i tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg LIFMIOR hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och LIFMIOR 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

RÖNTGENOLOGISKT FÖRLOPP UNDER 24 MÅNADER: LIFMIOR JÄMFÖRT MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ <3 ÅR



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med LIFMIOR ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7.5 till 20 mg per vecka, mediandos 20 mg) eller en kombination av LIFMIOR och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med LIFMIOR i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi.

RESULTAT AV KLINISK EFFEKT VID 12 MÅNADER: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXATE OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58.8 %	65.5 %	74.5 % ^{†,φ}
ACR 50	36.4 %	43.0 %	63.2 % ^{†,φ}
ACR 70	16.7 %	22.0 %	39.8 % ^{†,φ}
DAS			
Utgångsvärde ^b	5.5	5.7	5.5
Värde vecka 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Utgångsvärde	1.7	1.7	1.8
Vecka 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,φ}

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders.

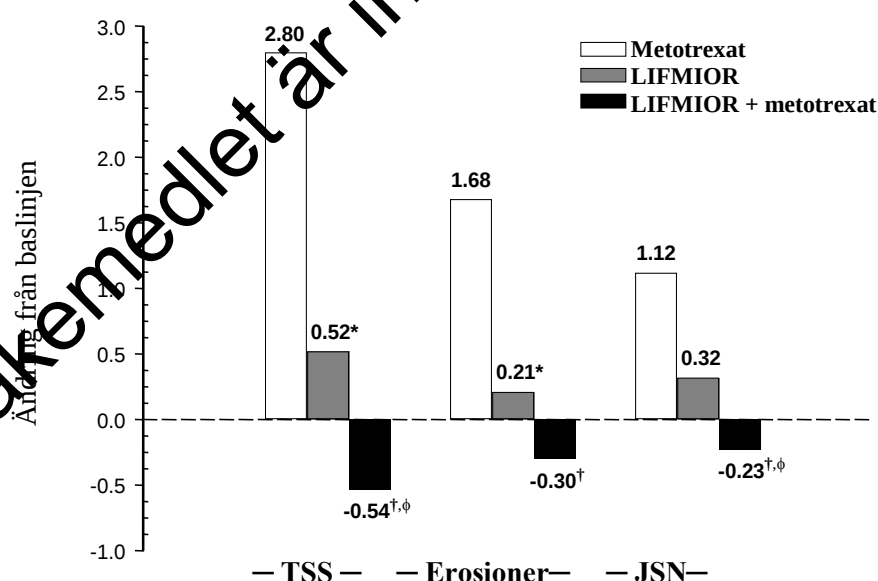
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1.6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot metotrexat and φ = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR + metotrexat mot LIFMIOR

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i LIFMIOR-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

RADIOLOGISKT FÖRLOPP: JÄMFÖRELSE MELLAN LIFMIOR, METOTREXAT OCH LIFMIOR I KOMBINATION MED METOTREXAT HOS PATIENTER MED RA OCH EN SJUKDOMSPERIOD PÅ 6 MÅNADER TILL 20 ÅRS DURATION (12 MÅNADERS RESULTAT)



Parvis jämförelse p-värde: * = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR mot metotrexat, † = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot metotrexat och φ = p < 0,05 vid jämförelse av LIFMIOR+metotrexat mot LIFMIOR

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen LIFMIOR och metotrexat jämfört med LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt, noterades också signifikanta fördelar med LIFMIOR givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna LIFMIOR kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart LIFMIOR eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan LIFMIOR respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader, inträffade ingen försämring av sjukdomen med frekvensen 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg LIFMIOR (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg LIFMIOR en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg LIFMIOR två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med LIFMIOR var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority).

Vuxna med plaquepsoriasis

LIFMIOR rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone var och en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

LIFMIORs effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför LIFMIOR med andra systemiska behandlingar. Istället har LIFMIORs säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade $\geq 10\%$ av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla LIFMIOR 25 mg ($n=57$) eller placebo ($n=55$) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. LIFMIOR administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av LIFMIOR enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med LIFMIOR (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg LIFMIOR eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg LIFMIOR två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg LIFMIOR eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg LIFMIOR en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den LIFMIORbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobebehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den LIFMIORbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobebehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIERN 2, 3 OCH 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----			
	Placebo n = 166 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 24 ^a	Placebo n = 193 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	Placebo n = 96 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 96 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 90 v 24 ^a	50 mg 2 gång/vecka n = 90 v 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	64*	9	69*	83	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta LIFMIOR 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med LIFMIOR, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors terapi.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50% vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI $\geq 150\%$ i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Ingen återkommande uppblossning av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala LIFMIORbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av LIFMIOR sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med LIFMIOR en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38%) jämfört med den grupp som fått placebo (2%) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där LIFMIOR givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot LIFMIOR

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6% vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasis artrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7% vid plaquepsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9%.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degradationsprodukter och ursprungssubstansen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

I en studie där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med LIFMIOR fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg LIFMIOR/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var lika som de har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskat clearance (ökat clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Dossimulering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var

1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

Vuxna

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg LIFMIOR uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6$ µg•timme/ml.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för LIFMIOR 50 mg givet en gång per vecka (n=21), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka (n=16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state 466 µg•h/ml för 50 mg LIFMIOR givet en gång per vecka (n=154) och 474 µg•h/ml för LIFMIOR 25 mg givet två gånger per vecka (n=148).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är $7,5$ l, medan distributionsvolymen vid steady state är $10,4$ l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring $0,066$ l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på $0,11$ l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för LIFMIOR hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

3.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. LIFMIOR har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och postnatal toxicitet har inte gjorts med LIFMIOR, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

LIFMIOR orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. LIFMIOR orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan

administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles för patienter med reumatoid artrit vid den rekommenderade humana dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E 421)

Sackaros

Trometamol.

Lösningsmedel

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga studier gällande blandbarheten har gjorts, varför detta läkemedel inte får blandas med andra.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska färdig beredd produkt användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i 6 timmar vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

LIFMIOR kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska (4 ml, glas typ I) med gummiproppar, aluminiumförseglingar och snäpplock av plast. LIFMIOR levereras med förfyllda sprutor som innehåller vatten för injektion. Sprutorna är av glas typ I.

Kartongerna innehåller 4 injektionsflaskor LIFMIOR, 4 förfyllda sprutor med vatten för injektion, 4 injektionsnålar, 4 adapter för injektionsflaskor och 8 kompresser med alkohol.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

LIFMIOR bereds före användning till injektionslösning med 1 ml vatten för injektion och administreras sedan via subkutan injektion. Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. Lite vitt skum kan finnas kvar i flaskan men det är normalt. LIFMIOR ska inte användas om inte allt pulver i flaskan lösts upp inom 10 minuter. Om så är fallet, börja om med en ny flaska.

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd LIFMIOR återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för beredning och administrering av LIFMIOR injektion."

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 Februari 2017
Datum för förnyat godkännande: {DD månad YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSAT
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ireland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensnamn för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering i varje medlemsstat, ska innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) fastställa det slutgiltiga utbildningsmaterialet med den ansvariga myndigheten i den medlemsstaten.

Utbildningsmaterialet består av information till all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva produkten om korrekt och säker användning av den förfyllda pennan och ett patientkort som ska ges till patienter som använder LIFMIOR.

Utbildningsmaterialet ska bestå av följande viktiga delar:

- Undervisningsguide för att underlätta utbildning av patienterna i säker användning av den förfyllda injektionspennan
- En nålfri demonstrationspenna
- Instruktionsmaterial att dela ut till patienter

Patientkortet ska innehålla följande viktig information för patienter som behandlas med LIFMIOR:

- Risken för opportunistiska infektioner och tuberkulos (TB)
- Risken för hjärtssvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN- EU/1/16/1165/002-004****1. LÄKEMEDELST NAMN**

LIFMIOR 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje injektionsflaska LIFMIOR innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol, sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTYP

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

4 injektionsflaskor med pulver

4 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

4 injektionsnålar av rostfritt stål

4 adaptrar

8 kompresser (med alkohol)

8 injektionsflaskor med pulver

8 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

8 injektionsnålar av rostfritt stål

8 adaptrar

16 kompresser (med alkohol)

24 injektionsflaskor med pulver

24 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

24 injektionsnålar av rostfritt stål

24 adaptrar

48 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln innan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning (upp till maximalt 6 timmar).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/002
EU/1/16/1165/003
EU/1/16/1165/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION OM BLINDSKRIFT

LIFMIOR 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKA– EU/1/16/1165/002-004****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

LIFMIOR 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PÅ FLASKA OCH PER ENHET**6. ÖVRIGT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ INJEKTIONSSPRUTA– EU/1/16/1165/002-004

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningsmedel till LIFMIOR
Subkutan användning

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PER ENHET

1 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – (25 mg förfylld spruta) – EU/1/16/1165/005-007

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIFMIOR 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje förfylld spruta av LIFMIOR innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

4 förfyllda injektionssprutor med lösning
4 kompresser (med alkohol)

8 förfyllda injektionssprutor med lösning
8 kompresser (med alkohol)

24 förfyllda injektionssprutor med lösning
24 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln innan användning.

Råd vid injicering:

Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

Injicera långsamt mot huden i en vinkel på 45° till 90°.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION OM BLINDSKRIFT

LIFMIOR 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**TEXT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA – (25 mg förfylld spruta) – EU/1/16/1165/005-007****1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

LIFMIOR 25 mg injektionsvätska
etanercept
Subkutan användning

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PER ENHET

25 mg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – (50 mg förfylld spruta) – EU/1/16/1165/008-010

1. LÄKEMEDELTS NAMN

LIFMIOR 50 mg, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje förfylld spruta av LIFMIOR innehåller 50 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 förfyllda injektionssprutor med lösning
2 kompresser (med alkohol)

4 förfyllda injektionssprutor med lösning
4 kompresser (med alkohol)

12 förfyllda injektionssprutor med lösning
12 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln innan användning.

Råd vid injicering:

Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

Injicera långsamt mot huden i en vinkel på 45° till 90°.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. TILLVERKNINGSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION OM BLINDSKRIFT

LIFMIOR 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA – (50 mg förfylld spruta) – EU/1/16/1165/008-010

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PÅ ELLER PER ENHET

50 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – (50 mg förfylld injektionspenna) – EU/1/16/1165/011-013****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LIFMIOR 50 mg, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje förfylld injektionspenna av LIFMIOR innehåller 50 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (MYCLIC)

2 MYCLIC förfyllda injektionspennor
2 kompresser (med alkohol)

4 MYCLIC förfyllda injektionspennor
4 kompresser (med alkohol)

12 MYCLIC förfyllda injektionspennor
12 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln innan användning.

Råd vid injicering:
Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/011
EU/1/16/1165/012
EU/1/16/1165/013

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION OM BLINDSKRIFT**

LIFMIOR 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA – (50 mg förfylld injektionspenna) –
EU/1/16/1165/011-013

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

MYCLIC förfylld injektionspenna

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN – (För användning till barn) – EU/1/16/1165/001

1. LÄKEMEDELST NAMN

LIFMIOR 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje injektionsflaska LIFMIOR innehåller 10 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol, sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

4 injektionsflaskor med pulver

4 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

4 injektionsnålar av rostfritt stål

4 adaptrar

8 kompresser med alkohol

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln innan användning.

Injektionsflaskan på 10 mg är avsedd för barn som ordineras en dos på 10 mg eller mindre. Följ anvisningarna som ges av läkare.

Varje injektionsflaska skall användas för endast en dos av endast en patient och resten skall kasseras.

SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning (upp till maximalt 6 timmar).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1165/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION OM BLINDSKRIFT**

LIFMIOR 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKA – (För användning till barn) – EU/1/16/1165/001****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

LIFMIOR 10 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PÅ ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ INJEKTIONSSPRUTA– (För användning till barn) – EU/1/16/1165/001

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningsmedel till LIFMIOR
Subkutan användning

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PER ENHET

1 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

LIFMIOR 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel (båda sidor) innan du börjar använda detta läkemedel.

Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med LIFMIOR.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR
3. Hur du använder LIFMIOR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIFMIOR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR-injektionslösning (se andra sidan)

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för

LIFMIOR är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan LIFMIOR användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasis artrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** - för varje fall endast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

LIFMIOR används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig LIFMIOR används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan LIFMIOR bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan LIFMIOR öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan LIFMIOR fördröja nedbrytningen av ledytorna.

LIFMIOR används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.
 - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR

Använd inte LIFMIOR:

- om du eller ditt barn är överkänslig (allergisk) mot etanercept eller något av de andra innehållsämnen i LIFMIOR (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder LIFMIOR.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
 - **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med LIFMIOR.
 - **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
 - **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med LIFMIOR.
- Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LIFMIOR kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med LIFMIOR påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktnedgång, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med LIFMIOR om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kräver att behandlingen med LIFMIOR avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om LIFMIOR är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom LIFMIOR måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får LIFMIOR. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder LIFMIOR kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått LIFMIOR eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som LIFMIOR har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått LIFMIOR har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkopps smitta under tiden för behandling med LIFMIOR. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs ordinerar till dig eller ditt barn.
- **Alkoholmissbruk:** LIFMIOR ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** LIFMIOR rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med LIFMIOR.

Barn och ungdomar

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med LIFMIOR påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med LIFMIOR pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.
- **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD):** Det har förekommit fall av IBD hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA) som behandlas med LIFMIOR. Tala om för din läkare om ditt barn får buksmärtor eller kramper i magen, diarré, viktninskning eller blod i avföringen.

LIFMIOR ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och LIFMIOR

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte LIFMIOR samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans

Graviditet och amning

LIFMIOR bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått LIFMIOR under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått LIFMIOR under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått LIFMIOR eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått LIFMIOR under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Det är viktigt att du berättar för spädbarnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att LIFMIOR har använts under graviditet innan spädbarnet erhåller någon vaccination (mer information finns i avsnitt 2, "Vaccinationer").

Du bör inte amma under användningen av LIFMIOR eftersom LIFMIOR går över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av LIFMIOR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder LIFMIOR

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens ordination. Kontrollera med din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av LIFMIOR är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Dosering för vuxna patienter (över 18 år)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plaquepsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta LIFMIOR och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om LIFMIOR inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren kommer att ge dig noggranna instruktioner för beredning och uppmätning av den rätta dosen.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om LIFMIOR inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

LIFMIOR injiceras under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Pulvret måste lösas upp innan användning. **Detaljerade instruktioner om LIFMIOR ska beredas och injiceras finns i avsnitt 7 "Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR injektionslösning".** Blanda inte LIFMIOR-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar LIFMIOR ska tas.

Om du har tagit för stor mängd LIFMIOR

Om du eller ditt barn har injicerat mer LIFMIOR än din eller ditt barns läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) bör du antingen kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta LIFMIOR

Om du glömmet en dos ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar använda LIFMIOR

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om hur man använder detta läkemedel, kontakta din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer LIFMIOR utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av LIFMIOR och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blakhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslobortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom blöthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisering. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (där antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allvarlig sjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärnen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller ovanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av LIFMIOR är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner, inklusive övre luftvägsinfektioner, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner, reaktioner på injektionsstället såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad. Reaktioner vid injektionsstället (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden). Vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts tidigare.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt

antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga").

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnings av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen "mindre vanliga"), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation eller fibros i lungorna "mindre vanliga").
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi)
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer), överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyositis (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. LIFMIOR ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Innan LIFMIOR injektionslösning görs i ordning, kan LIFMIOR förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från

kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som LIFMIOR tas ut ur kylskåpet och datumet när LIFMIOR ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

När injektionslösningen med LIFMIOR har gjorts i ordning rekommenderas omedelbar användning. Lösningen kan dock användas i upp till 6 timmar när den förvaras vid högst 25°C.

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar.

LIFMIOR-lösning som inte har använts inom 6 timmar bör kastas på ett ansvarsfullt sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i LIFMIOR är etanercept. Varje flaska av LIFMIOR 25 mg innehåller 25 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol (E 421), sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätska

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LIFMIOR 25 mg levereras som ett vitt pulver plus lösningsmedel för beredning av en injektionslösning (pulver till injektionsvätska). Varje förpackning innehåller 4, 8 eller 24 injektionsflaskor med engångsdoser, 4, 8 eller 24 utfyllda sprutor med vatten för injektionsvätska, 4, 8 eller 24 nålar, 4, 8 eller 24 adapterar och 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning av

LIFMIOR är:

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

LIFMIOR tillverkas av:

Pfizer Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3898 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

- a. **Inledning**
- b. **Förberedelser inför en injektion**
- c. **Att göra i ordning den dos av LIFMIOR som ska injiceras**
- d. **Tillsats av spädningsvätska**
- e. **Att dra ut LIFMIOR-lösningen ur flaskan**
- f. **Placera nålen på sprutan**
- g. **Att välja ett ställe att injicera på**
- h. **Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera LIFMIOR-lösningen**
- i. **Destruktion av materialet**

a. Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar LIFMIOR injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller dennes medhjälpare kommer att lära dig teknik för att injicera dig själv eller hur du ger en injektion till ett barn. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen.

Injektionslösningen bör inte blandas med någon annan medicin.

b. Förberedelser inför en injektion

- Tvätta händerna ordentligt.
- Se till så att du har en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
- Dosbrickan ska innehålla följande artiklar: (Om något saknas, använd inte brickan och kontakta apoteket.) Använd endast de artiklar som finns på listan. Använd **INTE** någon annan spruta.
 - 1 LIFMIOR-flaska
 - 1 Förfylld spruta med klar, färglös vätska (vatten för injektionsvätskor)
 - 1 Nål
 - 1 Adapter
 - 2 Kompresser med alkohol
- Se efter vilka utgångsdatum som finns angivna på flaskans och sprutans etiketter. De ska inte användas efter den angivna månaden och året.

c. Att göra i ordning den dos av LIFMIOR som ska injiceras

- Töm brickan.
- Tag loss plastlocket från LIFMIOR-flaskan (se bild 1.) Tag **INTE** bort den grå proppen eller aluminiumringen kring toppen på flaskan.

Bild 1



- Använd en ny kompress med alkohol för att göra ren den grå proppen på LIFMIOR-flaskan. När proppen har gjorts ren får den inte beröras med fingrarna eller komma i kontakt med någon yta.
- Ställ flaskan på en ren plan yta
- Ta bort skyddspapperet från baksidan av adapterförpackningen
- Placera adaptern på toppen av LIFMIOR-flaskan så att adapterspetsen är centrerad på toppen av proppen (se bild 2) medan den fortfarande är inpackad i skyddsplasten.
- Håll flaskan stadigt med en hand placerad på den plana ytan. Tryck adapterförpackningen **rakt ner** med den andra handen, tills du känner att adapterspetsen har trängt igenom proppen på flaskan, och **känner och hör att adapters lock är på plats** (se bild 3). Tryck **INTE** ner adaptern i vinkel med flaskan (se bild 4). Det är viktigt att spetsen på adaptern har penetrerat proppen fullständigt.

Bild 2

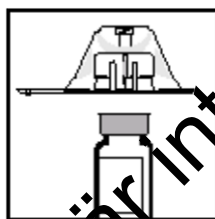
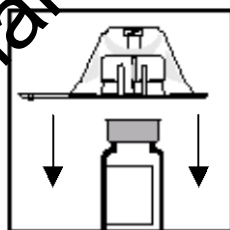
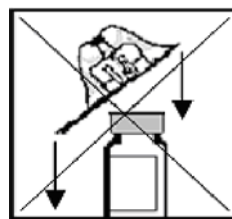


Bild 3



RÄTT

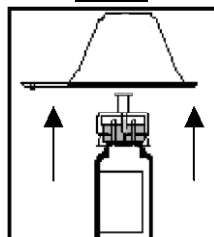
Bild 4



FEL

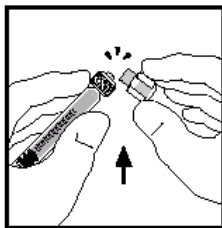
- Håll flaskan i en hand och ta bort skyddsplasten från adaptern (se bild 5).

Bild 5



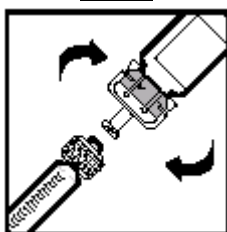
- Tag bort gummiproppen på sprutspetsen genom att bryta den vita proppen längs perforeringen. Det gör du genom att hålla runt den vita proppen medans du vickar änden på den med den andra handen och böjer den upp och ner tills den bryts (se bild 6). **Ta inte bort den vita ringen som sitter kvar på sprutan.**

Bild 6



- Använd inte sprutan om perforeringen redan är bruten utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.
- Håll i glasdelen på sprutan (håll inte i den vita ringen) i den ena handen och adaptern (inte flaskan) i den andra, fäst sprutan på adaptern genom att sticka in spetsen i öppningen och tryck medsols tills den sitter stadigt (se bild 7).

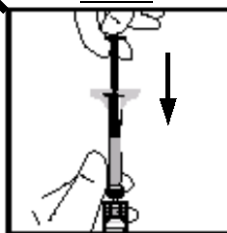
Bild 7



d. Tillsats av spänningsvätska

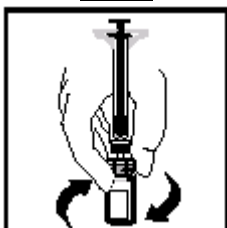
- Håll flaskan stående på en plan yta. Tryck **MYCKE LÅNGSAMT** in kolven tills all vätska överförs till flaskan. Långsam rörelse minskar kondensen till att det bildas skum (se bild 8).
- När vätskan överförs till LIFMIOR-flaskan kan det hända att kolven åker upp av sig själv. Detta beror på lufttrycket i flaskan och du behöver inte något att bry sig om.

Bild 8



- Med sprutan fortfarande fastsittande på flaskan, rör försiktigt flaskan i cirklar så att pulvret löser sig (se bild 9). Flaskan ska **INTE** skakas. Vänta tills allt pulver har löst sig (normalt mindre än 10 minuter). Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. En viss förekomst av vitt skum i flaskan är normalt. Använd **INTE** LIFMIOR om pulvret i flaskan inte har löst sig inom 10 minuter utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.

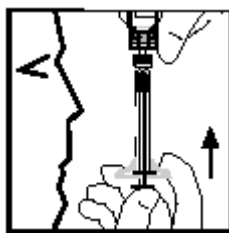
Bild 9



e. Att dra ut LIFMIOR-lösningen ur flaskan

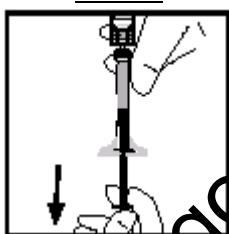
- Låt sprutan sitta kvar i flaskan och adaptern. Håll injektionsflaskan upp och ned i ögonhöjd. Tryck kolven ända in i sprutan (se bild 10).

Bild 10



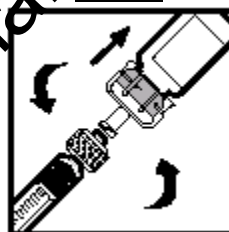
Dra därefter försiktigt ut kolven, så att vätskan sugas in i sprutan (se bild 11). Till vuxna patienter, dra ut hela volymen. Till barn, dra endast ut den mängd vätska som ditt barns läkare har använt. Efter det att du har dragit ut LIFMIOR-lösningen från flaskan kan det finnas lite luft kvar i sprutan. Det gör inget eftersom luften kommer att avlägsnas i ett senare steg.

Bild 11



- Med injektionsflaskan fortfarande upp och ned, loss sprutan från adaptern genom att vrida moturs (se bild 12).

Bild 12



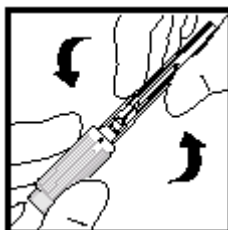
- Placera den vridna sprutan på den rena, plana ytan. Försäkra dig om att spetsen inte vidrör någonting. Var försiktig så att inte kolven trycks in.

(Obs: När dessa steg är klara kan en liten mängd vätska finnas kvar i flaskan. Det är helt normalt.)

f. Placera nålen på sprutan

- Nålen har förpackats i en plastförpackning för att hålla den steril.
- För att öppna plastförpackningen, håll den korta, vida änden i en hand. Håll den andra handen på den längre delen av förpackningen.
- För att bryta förseglingen, vicka den långa änden upp och ner tills den bryts (se bild 13).

Bild 13



- När förseglingen är bruten, ta bort den korta vida änden av plastförpackningen.
- Nålen kommer att vara kvar i den långa delen av förpackningen.
- Håll nålen och förpackningen i en hand, ta upp sprutan och sätt fast sprutans spets i nålöppningen.
- Fäst sprutan på nålen genom att vrida den medsols tills den sitter helt fast (bild 14).

Bild 14



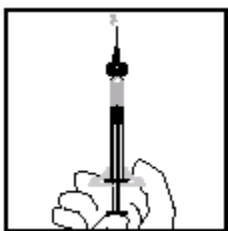
- Ta bort nålskyddet genom att dra det rakt ut från sprutan. Var noggrann med att inte beröra nålen eller låta nålen komma i kontakt med någon yta (se bild 15). Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.

Bild 15



Håll sprutan upprätt och avlägsna eventuella luftbubblor genom att försiktigt trycka på kolven tills luften har försvunnit (se bild 16).

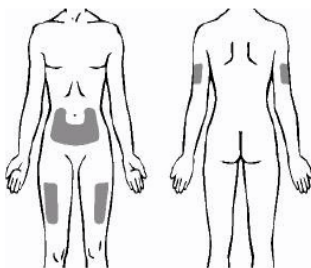
Bild 16



g. Att välja ett ställe att injicera på

- De tre injektionsställen som rekommenderas är: 1) mitt på framsidan av låren, 2) buken, förutom ett 5 cm stort område precis runt naveln, och 3) yttre delen av överarmen (se bild 17). Om du injicerar dig själv bör du inte använda yttre delen av överarmen.

Bild 17

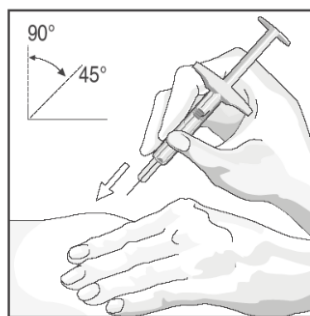


- Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera **INTE** på sådana ställen där huden är öm, blå, röd eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
- Om du eller ditt barn har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").

h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera LIFMIOR-lösningen

- Rengör huden där LIFMIOR ska injiceras med en alkoholfuktad kompress. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda huden innan injektionen är given.
- När den rengjorda huden har torkat, nyp tag om huden och håll ett stadigt grepp med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
- Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 18). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig eller ditt barn. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

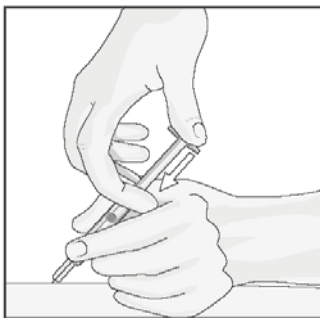
Bild 18



Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden.

Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan in kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 19).

Bild 19



- När sprutan är tom dras nålen ut ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in.
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället i 10 sekunder. Det kan blöda lite. Gnid **INTE** injektionsstället. Inget förband behövs.

i. Destruktion av materialet

- Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska hantera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om LIFMIOR.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

LIFMIOR 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel (båda sidor) innan du börjar använda detta läkemedel.

Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med LIFMIOR.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR
3. Hur du använder LIFMIOR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIFMIOR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR-injektionslösning (se andra sidan)

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för

LIFMIOR är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan LIFMIOR användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasis artrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

LIFMIOR används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig LIFMIOR används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan LIFMIOR bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan LIFMIOR öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vrister och fötter), kan LIFMIOR fördröja nedbrytningen av ledytorna.

LIFMIOR används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.
 - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR

Använd inte LIFMIOR:

- om du eller ditt barn är överkänslig (allergisk) mot etanescan eller något av de andra innehållsämnen i LIFMIOR (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder LIFMIOR.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med LIFMIOR.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med LIFMIOR.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LIFMIOR kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med LIFMIOR påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktninskning, försämrat

allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med LIFMIOR om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kräver att behandlingen med LIFMIOR avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om LIFMIOR är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom LIFMIOR måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får LIFMIOR. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder LIFMIOR kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått LIFMIOR eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som LIFMIOR har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått LIFMIOR har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkopps smitta under tiden för behandling med LIFMIOR. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs ordinerar till dig eller ditt barn.
- **Latex:** Nålskyddet är gjort av latex (hårt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder LIFMIOR om nålskyddet kommer att hanteras av, eller LIFMIOR ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) för latex.
- **Alkoholmissbruk:** LIFMIOR ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** LIFMIOR rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med LIFMIOR.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med LIFMIOR påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med LIFMIOR pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

- **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD):** Det har förekommit fall av IBD hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA) som behandlas med LIFMIOR. Tala om för din läkare om ditt barn får buksmärtor eller kramper i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen.

LIFMIOR ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och LIFMIOR

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte LIFMIOR samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

LIFMIOR bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått LIFMIOR under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått LIFMIOR under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått LIFMIOR eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått LIFMIOR under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Det är viktigt att du berättar för spädbarnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att LIFMIOR har använts under graviditet innan spädbarnet erhåller någon vaccination (mer information finns i avsnitt 2, "Vaccinationer").

Du bör inte amma under användningen av LIFMIOR eftersom LIFMIOR går över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av LIFMIOR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder LIFMIOR

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens ordination. Kontrollera med din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av LIFMIOR är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Den förfyllda sprutan finns i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering för vuxna patienter (över 18 år)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plaquesoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta LIFMIOR och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om LIFMIOR inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar LIFMIOR med lämplig styrka (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om LIFMIOR inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Din läkare kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

Metod och väg för tillförsel

LIFMIOR injiceras under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner hur LIFMIOR ska injiceras finns i avsnitt 7 "Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR injektionslösning". Blanda inte LIFMIOR-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar LIFMIOR ska tas.

Om du har tagit för stor mängd LIFMIOR

Om du eller ditt barn har injicerat mer LIFMIOR än din eller ditt barns läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) bör du antingen kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta LIFMIOR

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömdet.

Om du slutar använda LIFMIOR

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om hur man använder detta läkemedel, kontakta din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer LIFMIOR utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av LIFMIOR och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara vikttnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller ovanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång).

Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av LIFMIOR är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner, inklusive övre luftvägsinfektioner, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner, reaktioner på injektionsstället såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad. Reaktioner vid injektionsstället (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden). Vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts tidigare.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).

- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga").
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen "mindre vanliga"), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna "mindre vanliga").
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer), överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämnts i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LIFMIOR ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet (EXP) på kartongen och på den förfyllda sprutan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att LIFMIOR tagits ut ur kylskåpet, **vänta ungefär 15-30 minuter för att LIFMIOR-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp LIFMIOR på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

LIFMIOR kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som LIFMIOR tas ut ur kylskåpet och datumet när LIFMIOR ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun, och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för LIFMIOR. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Den aktiva substansen i LIFMIOR är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning, vilket motsvarar 25 mg etanercept.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Den aktiva substansen i LIFMIOR är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 1,0 ml lösning, vilket motsvarar 50 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätska.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

LIFMIOR 25 mg levereras som en förfylld spruta innehållande en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska (lösning för injektion). Varje förpackning innehåller 4, 8 eller 24 förfyllda sprutor och 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

LIFMIOR 50 mg levereras som en förfylld spruta innehållande en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska (lösning för injektion). Varje förpackning innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda sprutor och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning av

LIFMIOR är:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

LIFMIOR tillverkas av:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817600

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4358

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR injektionslösning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

Inledning

Steg 1: Förberedelser inför en injektion

Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på

Steg 3: Att injicera LIFMIOR-lösningen

Steg 4: Destruktion av materialet

Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar LIFMIOR injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller dennes medhjälpare kommer att lära dig teknik för att injicera dig själv eller hur du ger en injektion till ett barn. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen.

LIFMIORlösningen bör inte blandas med någon annan medicin före användning

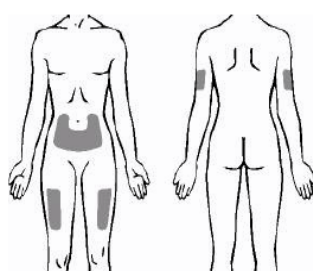
Steg 1: Förberedelser inför en injektion

1. Välj en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
2. Ta ut LIFMIORkartongen innehållande de förfyllda sprutorna ur kylskåpet och lägg den på den plana arbetsytan. Börja från ett av de övre hörnen, dra av papperet från brickans övre del och sidor. Ta ut en förfylld spruta och en kompress med alkohol och lägg dem på arbetsytan. Skaka inte den förfyllda sprutan med LIFMIOR. Vik tillbaka papperet över brickan och lägg tillbaka kartongen innehållande kvarvarande förfyllda sprutor i kylskåpet. Vänligen se avsnitt 5 för förvaringsinstruktioner för LIFMIOR. Om du har några frågor om förvaring, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för fler instruktioner.
3. **Vänta 15-30 minuter för att LIFMIOR-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur.** Ta **INTE** av nålskyddet innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Injektionen kan kännas behagligare om du låter lösningen uppnå rumstemperatur. Värm inte upp LIFMIOR på något annat sätt.
4. Samla ihop de extra saker du behöver för din injektion. Dessa inkluderar kompressen med alkohol som medföljer i LIFMIOR-förpackningen och en bomullstuss eller gasbinda.
5. Tvätta dina händer med tvål och varmt vatten.
6. Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar eller lätt opaliserande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för LIFMIOR. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på

1. Det finns tre rekommenderade injektionsställen för LIFMIOR då förfylld spruta används: (1) mitt på framsidan av låren; (2) buken, förutom 5 cm precis runt naveln; och (3) den yttre delen av överarmen (se bild 1). Om du injicerar dig själv, bör du inte använda den yttre delen av överarmen.

Bild 1



Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, blå, röd eller hård. Undvik ställen med ärr och bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)

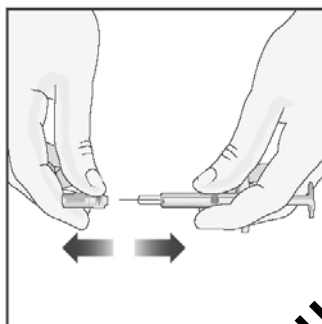
3. Om du eller ditt barn har psoriasis, försök undvika injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasisstyyp").

Steg 3: Att injicera LIFMIOR-lösningen

1. Rengör hudytan där LIFMIOR ska injiceras med kompressen fuktad med alkohol. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda hudytan innan injektionen är given.
2. Ta upp den förfyllda sprutan från den plana arbetsytan. Ta bort nålskyddet genom att med fast hand dra det rakt ut från sprutan (se bild 2). **Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.**

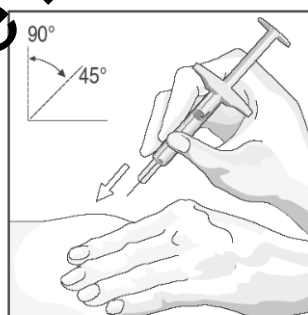
När du tar bort nålskyddet kan det bli en droppe vätska vid nålspetsen, detta är normalt. Rör inte nålen eller låt den inte komma i kontakt med någon yta. Rör eller stöt inte till kolven. Det kan orsaka att vätskan läcker ut.

Bild 2



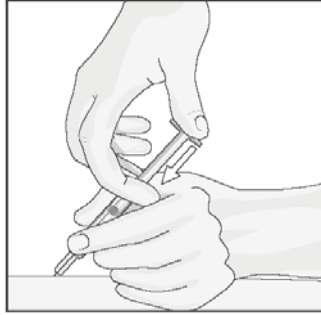
3. När den rengjorda hudytan har torkat, nyp tag om huden och håll den stadigt med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
4. Tryck med en snabb kort rörelse in nålen helt vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 3). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig eller ditt barn. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 3



5. Slapp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadigt. Tryck sedan ner kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 4).

Bild 4



6. När sprutan är tom, dra ut nålen ut huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in. Det kan blöda lite vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller gasbinda mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnid inte injektionsstället. Om det behövs, kan du lägga om injektionsstället med förband.

Steg 4: Destruktion av materialet

- Den förfyllda sprutan är endast för engångsbruk. Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Sätt **ALDRIG** på nålskyddet igen. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska hantera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om LIFMIOR.

Bipacksedel: Information till användaren

LIFMIOR 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna Etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel (båda sidor) innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med LIFMIOR.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjukvårdssköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR
3. Hur du använder LIFMIOR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIFMIOR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användning av MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR (se andra sidan)

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för

LIFMIOR är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan LIFMIOR användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, **svår axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

LIFMIOR används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig LIFMIOR används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan LIFMIOR minska skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan LIFMIOR öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan LIFMIOR fördröja nedbrytningen av ledytorna.

LIFMIOR används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.
 - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR

Använd inte LIFMIOR:

- om du eller ditt barn är överkänslig (allergisk) mot etanercept eller något av de andra innehållsämnen i LIFMIOR (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla, en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder LIFMIOR.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
 - **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation. Din läkare kan då vilja övervaka behandlingen med LIFMIOR.
 - **Infektioner/diabetes:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
 - **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med LIFMIOR.
- Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LIFMIOR kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med LIFMIOR påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktnedgång, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med LIFMIOR om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kräver att behandlingen med LIFMIOR avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om LIFMIOR är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom LIFMIOR måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får LIFMIOR. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder LIFMIOR kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått LIFMIOR eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som LIFMIOR har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått LIFMIOR har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med LIFMIOR. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs ordinerar till dig.
- **Latex:** Nålskyddet på MYCLIC pennan är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder LIFMIOR om nålskyddet kommer att hanteras av, eller LIFMIOR ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) för latex.
- **Alkoholmissbruk:** LIFMIOR ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** LIFMIOR rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med LIFMIOR.

Barn och ungdomar

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med LIFMIOR påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med LIFMIOR pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.
- **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD):** Det har förekommit fall av IBD hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA) som behandlas med LIFMIOR. Tala om för din läkare om ditt barn får buksmärter eller kramper i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen.

LIFMIOR ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och LIFMIOR

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin), även receptfria sådana. Använd inte LIFMIOR samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

LIFMIOR bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

Om du har fått LIFMIOR under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått LIFMIOR under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått LIFMIOR eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått LIFMIOR under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Det är viktigt att du berättar för spädbarnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att LIFMIOR har använts under graviditet innan spädbarnet erhåller någon vaccination (mer information finns i avsnitt 2, "Vaccinationer").

Du bör inte amma under användningen av LIFMIOR eftersom LIFMIOR går över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av LIFMIOR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder LIFMIOR

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens ordination. Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av LIFMIOR är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Du har fått LIFMIOR 50 mg ordinerat till dig. Det finns även LIFMIOR 25 mg om du skulle ordineras en dos som är 25 mg.

Dosering för vuxna patienter (över 18 år)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Psoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta LIFMIOR och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om LIFMIOR inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren bestämmer en korrekt dos för barnet och ordinerar LIFMIOR med lämplig styrka (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om LIFMIOR inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Din läkare kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och upprättning av den korrekta dosen.

Metod och väg för tillförsel

LIFMIOR injiceras under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner hur LIFMIOR ska injiceras finns i avsnitt 7 "Användning av MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR". Blanda inte LIFMIOR-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar LIFMIOR ska tas.

Om du har tagit för stor mängd LIFMIOR

Om du har injicerat mer LIFMIOR än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) bör du antingen kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta LIFMIOR

Om du glömmat en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömt.

Om du slutar använda LIFMIOR

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om hur man använder detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer LIFMIOR utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av LIFMIOR och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom kramptor och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara vikttnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förmimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda

Detta är sällsynta eller ovanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång).

Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av LIFMIOR är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

Infektioner, inklusive övre luftvägsinfektioner, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner, reaktioner på injektionsstället såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad. Reaktioner vid injektionsstället (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden). Vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts tidigare.

- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).

- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga").
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen "mindre vanliga"), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna "mindre vanliga").
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer), överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiverings syndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LIFMIOR ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att LIFMIOR förfylld injektionspenna tagits ut ur kylskåpet, **vänta 15-30 minuter för att LIFMIOR-lösningen ska anta rumstemperatur**, varm inte upp LIFMIOR på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

LIFMIOR kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som LIFMIOR tas ut ur kylskåpet och datumet när LIFMIOR ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i den förfyllda injektionspennan genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för LIFMIOR. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i LIFMIOR är etanercept. Varje MYCLIC förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LIFMIOR levereras som en injektionsvätska, lösning, i en förfylld injektionspenna (MYCLIC) (lösning för injektion). MYCLIC injektionspenna innehåller en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska. Varje förpackning innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda injektionspennor och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning av LIFMIOR är:

Novartis Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

LIFMIOR tillverkas av:
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Användning av MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker

Inledning

Steg 1: Förberedelser inför en LIFMIOR-injektion

Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på

Steg 3: Att injicera LIFMIOR-lösningen

Steg 4: Destruktion av använd MYCLIC injektionspenna

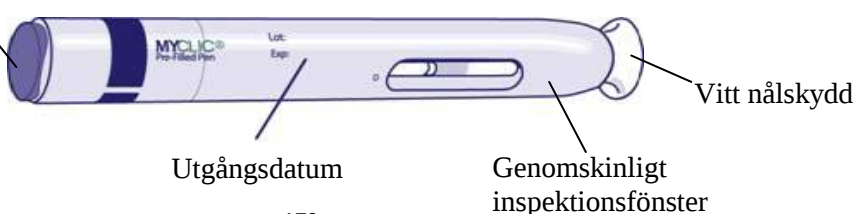
Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du använder MYCLIC injektionspenna för att injicera LIFMIOR. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller sjuksköterska kommer att lära dig hur du ska injicera LIFMIOR. Försök inte injicera innan du är säker på hur du ska använda MYCLIC injektionspenna på rätt sätt. Om du har några frågor angående hur du ska injicera, fråga din läkare eller sjuksköterska om hjälp.

Bild 1

MYCLIC förfylld injektionspenna

Grön aktiveringsknapp



Steg 1: Förberedelser inför en LIFMIOR-injektion

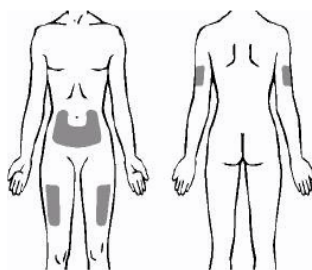
1. Välj en ren, väl upplyst, plan arbetsyta
2. Ta fram de saker som du behöver för din injektion och placera dem på den valda ytan:
 - a. En MYCLIC förfylld injektionspenna och en alkoholkompress (ta dessa från kartongen med injektionspennor som du har i ditt kylskåp). Skaka inte injektionspennan.
 - b. En bomullstuss eller gasbinda.
3. **Kontrollera utgångsdatumet (månad/år) på pennan.** Om datumet har passerat ska du inte använda pennan utan kontakta apotekspersonal.
4. Inspektera lösningen i den förfyllda injektionspennan genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för LIFMIOR. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.
5. **Låt det vita nålskyddet sitta kvar och vänta ungefär 15-30 minuter** för att LIFMIOR-lösningen i injektionspennan ska anta rumstemperatur. Injektionen kan kännas behagligare om du låter lösningen uppnå rumstemperatur. Värm inte upp LIFMIOR på något annat sätt. **Förvara alltid injektionspennan utom syn och räckhåll för barn.**

Under tiden du väntar på att injektionspennan ska anta rumstemperatur, läs steg 2 nedan och välj ett injektionsställe.

Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på (se Bild 2)

1. Rekommenderade injektionsställen är mitten på framsidan av låren. Du kan alternativt använda buken, men försäkra dig om att du väljer ett ställe som är minst 5 cm från naveln. Om det är någon annan än du själv som injicerar kan också yttre delen av överarmen användas.

Bild 2

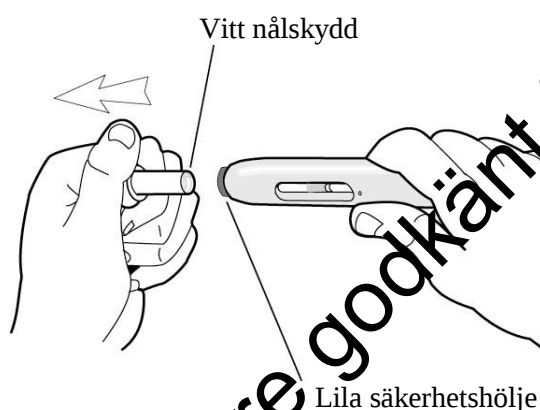


2. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från det tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, blå eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
3. Om du har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjällar.

Steg 3: Att injicera LIFMIOR-lösningen

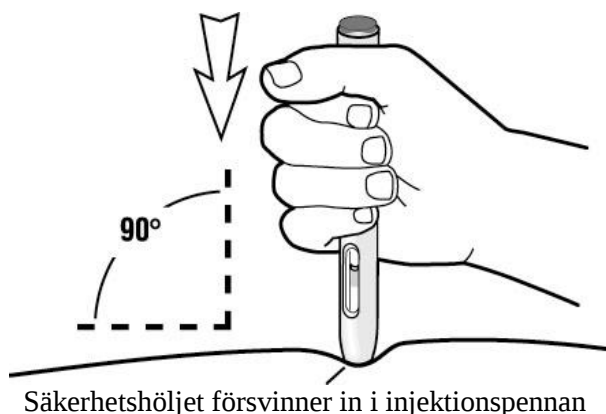
1. Efter ungefär 15-30 minuter när lösningen i injektionspennan har antagit rumstemperatur, tvätta dina händer med tvål och vatten.
2. Rengör injektionsstället med alkoholkompressen. Använd cirkelformade rörelser och vänta på att huden torkar. Vidrör inte den rengjorda huden innan injektion.
3. Ta upp injektionspennan och ta bort det vita nålskyddet genom att dra det rakt ut (se Bild 3). För att undvika att skada nålen inuti injektionspennan, böj inte det vita nålskyddet när du avlägsnar det och sätt inte tillbaka det igen när det en gång har tagits av. När nålskyddet tagits av kommer du att se ett lila säkerhetshölje sticka ut en liten bit från injektionspennan. Nålen förblir skyddad inuti pennan tills pennan är aktiverad. Använd inte pennan om du tappar den när nålskyddet är avtaget.

Bild 3



4. Om man klämmer ihop huden försiktigt runt injektionsstället med tummen och pekfingeret med den fria handen så kan injiceringen bli lättare och mer bekväm.
5. Håll injektionspennan i en rät vinkel (90°) mot injektionsstället. **Tryck med ett fast grepp, den öppna delen av pennan rakt mot huden** så att säkerhetshöljet är fullständigt intryckt i pennan. En lätt nedsänkning i huden kommer att ses (se Bild 4). Pennan kan endast aktiveras när nålhöljet är fullständigt intryckt i pennan.

Bild 4

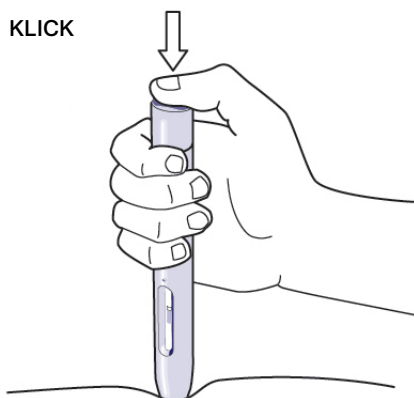


6. Under tiden man håller injektionspennan **tryckt** mot huden, för att säkerställa att säkerhetshöljet är fullständigt intryckt i pennan, ska man sedan trycka in **mitten av den gröna knappen** på toppen av pennan med tummen för att starta injektionen. (se Bild 5). När mitten av knappen

trycks ner kommer du att höra ett "klick". **Fortsätt att hålla injektionspennan tryckt mot huden tills dess att du hör ett andra "klick"** eller i 10 sekunder från det första klicket (oberoende på vilket som inträffar först).

Observera: Om du inte kan starta injektionen enligt beskrivningen ska du trycka pennan hårdare mot huden och trycka på den gröna knappen igen.

Bild 5



7. När du hör det andra klicket (eller om du inte hör några andra klick och det har gått 10 sekunder) är injektionen klar (se Bild 6). Nu kan du ta bort injektionspennan från huden (se Bild 7). När du lyfter upp injektionspennan kommer det lila säkerhetshöljet automatiskt att skjutas ut för att täcka nålen.

Bild 6

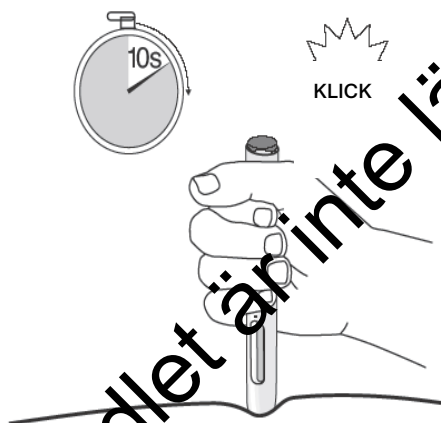
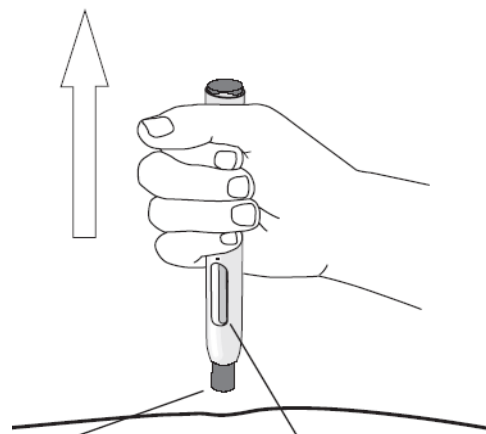


Bild 7

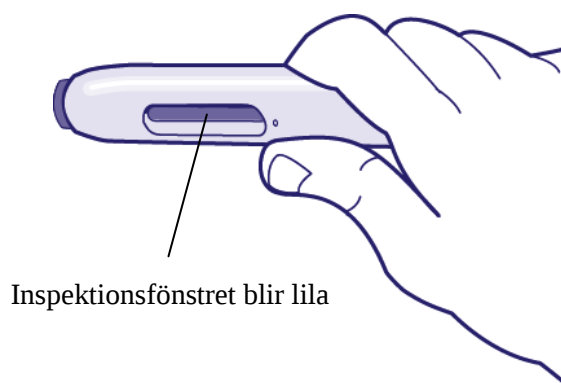


Det lila säkerhetshöljet
skjuts ut för att täcka nålen

Inspektionsfönstret
blir lilafärgat

8. Injektionspennans inspektionsfönster kommer nu att bli helt lila vilket bekräftar att dosen har blivit korrekt injicerad (se Bild 8). Om fönstret inte är helt lila, kontakta din sjuksköterska eller apoteket för hjälp eftersom injektionspennan kanske inte har injicerat LIFMIOR-lösningen fullständigt. Försök inte att använda injektionspennan igen och ta inte en ny injektionspenna utan överenskommelse med din sjuksköterska eller apoteket.

Bild 8



9. Om du upptäcker lite blod vid injektionsstället, tryck en bomullstuss eller gasbinda mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga inte mot injektionsstället.

Steg 4: Destruktion av använd MYCLIC injektionspenna

- Injektionspennan är endast för engångsbruk. Den ska aldrig återanvändas. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska kassera den använda injektionspennan. Försök inte sätta tillbaka skyddet på pennan.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om LIFMIOR.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

LIFMIOR 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn Etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel (båda sidor) innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med LIFMIOR.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjukvårdssköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR
3. Hur du använder LIFMIOR
4. Eventuella biverkningar
5. Förvaring av LIFMIOR
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR-injektionslösning (se andra sidan)

1. Vad LIFMIOR är och vad det används för

LIFMIOR är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

LIFMIOR används för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.
 - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder LIFMIOR

Använd inte LIFMIOR

- om ditt barn är överkänsligt (allergiskt) mot etanercept eller något av de andra innehållsämnen i LIFMIOR (anges i avsnitt 6). Om ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart ditt barns läkare.
- om ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta ditt barns läkare.
- om ditt barn har en infektion. Om du är osäker, kontakta ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder LIFMIOR.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera LIFMIOR och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan barnets läkare vilja övervaka behandlingen med LIFMIOR.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för ditt barns läkare om ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för läkaren om ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om barnet skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att ditt barn avslutat behandlingen med LIFMIOR.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LIFMIOR kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med LIFMIOR påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en röntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan ditt barn påbörjar behandlingen med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med LIFMIOR avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med LIFMIOR om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om ditt barn har symtom som ihållande feber, malsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kräver att behandlingen med LIFMIOR avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för barnets läkare om ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Ditt barns läkare kommer att bestämma om LIFMIOR är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för ditt barns läkare om ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom LIFMIOR måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får LIFMIOR. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder LIFMIOR kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått LIFMIOR eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som LIFMIOR har utvecklat cancer, inklusive ovanliga

typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått LIFMIOR har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.

- **Vattkoppor:** Tala om för ditt barns läkare om ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med LIFMIOR. Läkaren kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs.
- **Alkoholmissbruk:** LIFMIOR ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** LIFMIOR rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med läkaren om ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med LIFMIOR.

Barn och ungdomar

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med LIFMIOR påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med LIFMIOR pågår. Kontrollera med ditt barns läkare innan ditt barn får någon vaccination.
- **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD):** Det har förekommit fall av IBD hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA) som behandlas med LIFMIOR. Tala om för din läkare om ditt barn får buksmärtor eller kramper i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen.

LIFMIOR ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och LIFMIOR

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte LIFMIOR samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

LIFMIOR bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått LIFMIOR under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått LIFMIOR under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått LIFMIOR eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått LIFMIOR under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Det är viktigt att du berättar för spädbarnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att LIFMIOR har använts under graviditet innan spädbarnet erhåller någon vaccination (mer information finns i avsnitt 2, "Vaccinationer").

Du bör inte amma under användningen av LIFMIOR eftersom LIFMIOR går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av LIFMIOR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder LIFMIOR

Användning för barn och ungdomar

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens ordination. Kontrollera med ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av LIFMIOR är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Barnets läkare kommer att ge dig noggranna instruktioner för beredning och uppmätning av den rätta dosen.

Injektionsflaskan 10 mg är avsedd för barn som ordinerats en dos på 10 mg eller mindre. Varje injektionsflaska ska användas endast för en dos av endast en patient och resten ska kasseras.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg LIFMIOR per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om LIFMIOR inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

LIFMIOR injiceras under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Pulvret måste lösas upp innan användning. **Detaljerade instruktioner hur LIFMIOR ska beredas och injiceras finns i avsnitt 7 "Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR injektionslösning".** Blanda inte LIFMIOR-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar LIFMIOR ska tas.

Om du har tagit för stor mängd LIFMIOR

Om du eller ditt barn har injicerat LIFMIOR (antingen i för stor mängd eller för ofta i förhållande till vad barnets läkare har föreskrivit) kontakta barnets läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta LIFMIOR

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ge ditt barn dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar använda LIFMIOR

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om hur man använder detta läkemedel, kontakta barnets läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer LIFMIOR utan kontakta omedelbart ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som inte kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av LIFMIOR och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du observerar något av följande symtom ska ditt barn omedelbart uppsöka sjukvård.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara vikttnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktökning, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Dem är sällsynta eller ovanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av LIFMIOR är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner, inklusive övre luftvägsinfektioner, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner, reaktioner på injektionsstället såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad. Reaktioner vid injektionsstället (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden). Vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts tidigare.

- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen, förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga").
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pågående andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-liknande utslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen "mindre vanliga"), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation och fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna "mindre vanliga").
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer), överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyositis (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LIFMIOR ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är

den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Innan LIFMIOR injektionslösning görs i ordning, kan LIFMIOR förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. LIFMIOR ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som LIFMIOR tas ut ur kylskåpet och datumet när LIFMIOR ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet). Detta nya utgångsdatum ska inte vara senare än det utgångsdatum som finns på ytterkartongen.

När injektionslösningen med LIFMIOR har gjorts i ordning, rekommenderas omedelbar användning. Injektionslösningen kan dock användas i upp till 6 timmar när den förvaras i temperaturer upp till högst 25°C.

Använd inte detta läkemedel om du ser att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar.

Kassera injektionslösningen av LIFMIOR som inte har injicerats inom 6 timmar. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i LIFMIOR är etanercept. Varje flaska av LIFMIOR 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska för användning till barn innehåller 10 mg etanercept. Beredd LIFMIOR-lösning innehåller 10 mg/ml etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol (E 421), sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätska

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LIFMIOR 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska för användning till barn levereras som ett vitt pulver med Lösningsmedel för beredning av en injektionslösning (pulver till injektionsvätska). Varje förpackning innehåller 4 injektionsflaskor, 4 förfyllda sprutor med vatten för injektionsvätska, 4 injektionsnålar, 4 adapter till injektionsflaskor och 8 kompresser med alkohol.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning av LIFMIOR är:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

LIFMIOR tillverkas av:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 51 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Instruktioner för beredning och injicering av LIFMIOR injektionslösning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

- a. Inledning
- b. Förberedelser inför en injektion
- c. Att göra i ordning den dos av LIFMIOR som ska injiceras
- d. Tillsats av spädningsvätska
- e. Att dra ut LIFMIORlösningen ur flaskan
- f. Placera nålen på sprutan
- g. Att välja ett ställe att injicera på
- h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera LIFMIOR-lösningen
- i. Destruktion av materialet

a. Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar LIFMIOR injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att bli instruerad av ditt barns läkare eller dennes medhjälpare om tekniken för hur du ger en injektion och om mängden som ska ges till barnet. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen.

Injektionslösningen bör inte blandas i spruta eller injektionsflaska som innehåller någon annan medicin. Se avsnitt 5 för instruktioner om hur LIFMIOR ska förvaras.

b. Förberedelser inför en injektion

Svätta händerna ordentligt.

Se till så att du har en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.

Dosbrickan ska innehålla följande artiklar: (Om något saknas, använd inte brickan och kontakta apoteket.) Använd endast de artiklar som finns på listan. Använd **INTE** någon annan spruta.

1 LIFMIORflaska

1 Förfylld spruta med klar, färglös vätska (vatten för injektionsvätskor)

1 Nål

1 Adapter

2 Kompresser med alkohol

- Se efter vilka utgångsdatum som finns angivna på flaskans och sprutans etiketter. De ska inte användas efter den angivna månaden och året.

c. Att göra i ordning den dos av LIFMIOR som ska injiceras

- Töm brickan.
- Tag loss plastlocket från LIFMIOR-flaskan (se bild 1.) Tag **INTE** bort den grå proppen eller aluminiumringen kring toppen på flaskan.

Bild 1



- Använd en ny kompress med alkohol för att göra ren den grå proppen på LIFMIOR-flaskan. När proppen har gjorts ren får den inte beröras med fingrarna eller komma i kontakt med någon yta.
- Ställ flaskan på en ren plan yta
- Ta bort skyddspapperet från baksidan av adapterförpackningen
- Placera adaptern på toppen av LIFMIOR-flaskan så att adapterspetsen är centrerad på toppen av proppen (se bild 2) medan den fortfarande är inpackad i skyddsplasten.
- Håll flaskan stadigt med en hand placerad på den plana ytan. Tryck adapterförpackningen **rakt ner** med den andra handen, tills du känner att adapterspetsen har trängt igenom proppen på flaskan, och **känner och hör att adapters lock är på plats** (se bild 3). Tryck **INTE** ner adaptern i vinkel med flaskan (se bild 4). Det är viktigt att spetsen på adaptern har penetrerat proppen fullständigt.

Bild 2

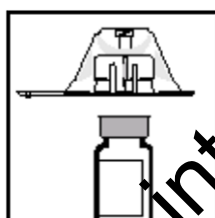
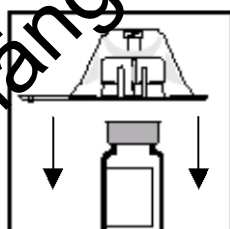
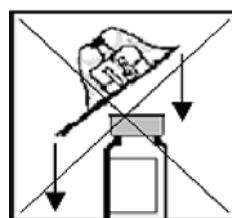


Bild 3



RÄTT

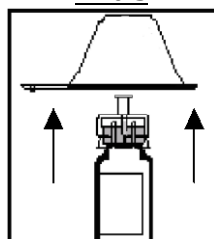
Bild 4



FEL

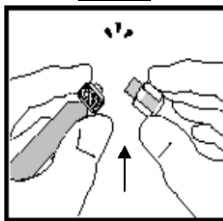
- Håll flaskan i en hand och ta bort skyddsplasten från adaptern (se bild 5).

Bild 5



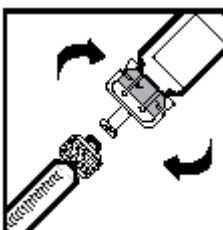
- Tag bort gummiproppen på sprutspetsen genom att bryta den vita proppen längs perforeringen . Det gör du genom att hålla runt den vita proppen medans du vickar änden på den med den andra handen och böjer den upp och ner tills den bryts (se bild 6). **Ta inte bort den vita ringen som sitter kvar på sprutan.**

Bild 6



- Använd inte sprutan om perforeringen mellan spetsen och proppen redan är bruten utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.
- Håll i glasdelen på sprutan (håll inte i den vita ringen) i den ena handen och adaptern (inte flaskan) i den andra, fäst sprutan på adaptern genom att sticka in spetsen i öppningen och vrida medsols tills den sitter stadigt (se bild 7).

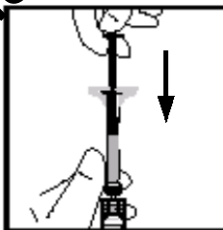
Bild 7



d. Tillsats av spädningsvätska

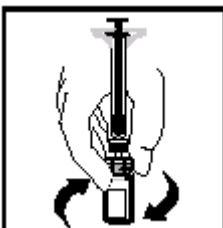
- Håll flaskan stående på en plan yta. Tryck **MYCKET LÅNGSAMT** in kolven tills all vätska överförs till flaskan. Långsam rörelse minskar tendensen till att det bildas skum (se bild 8).
- När vätskan överförs till LIFMIOR-flaskan kan det hända att kolven åker upp av sig själv. Detta beror på lufttrycket i flaskan och är inte något att bry sig om.

Bild 8



- Med sprutan fortfarande festsittande på flaskan, rör försiktigt flaskan i cirklar, så att pulvret löser sig (se bild 9). Flaskan ska **INTE** skakas. Vänta tills allt pulver har löst sig (normalt mindre än 10 minuter). Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. En viss förekomst av vitt skum i flaskan är normalt. Använd **INTE** LIFMIOR om pulvret i flaskan inte har löst sig inom 10 minuter utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.

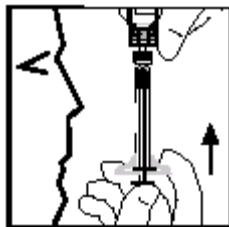
Bild 9



e. Att dra ut LIFMIORlösningen ur flaskan

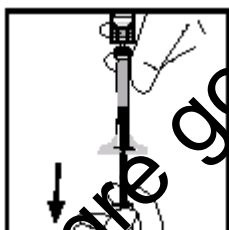
- Läkaren eller dennes medhjälpare ska ha instruerat dig om den rätta mängd lösning som ska dras upp från injektionsflaskan. Om läkaren inte har gett denna instruktion, vänligen ta kontakta med henne/honom.
- Låt sprutan sitta kvar i flaskan och adaptern. Håll injektionsflaskan upp och ned i ögonhöjd. Tryck kolven ända in i sprutan (se bild 10).

Bild 10



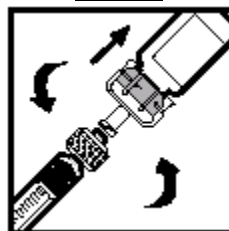
- Dra därefter försiktigt ut kolven, så att vätskan sugas in i sprutan (se bild 11). Dra endast ut den mängd vätska som ditt barns läkare har anvisat. Efter det att du har dragit ut LIFMIOR-lösningen från flaskan, kan det finnas lite luft kvar i sprutan. Det gör inget eftersom luften kommer att avlägsnas i ett senare steg.

Bild 11



- Med injektionsflaskan fortfarande upp och ner, ta loss sprutan från adaptern genom att vrida moturs (se bild 12).

Bild 12

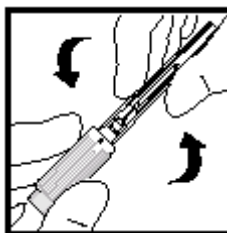


- Placera den fyllda sprutan på den rena, plana ytan. Försäkra dig om att spetsen inte vidrör någonting. Var försiktig så att inte kolven trycks in.

Placera nålen på sprutan

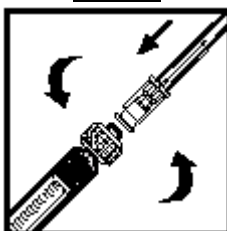
- Nålen har förpackats i en plastförpackning för att hålla den steril.
- För att öppna plastförpackningen, håll den korta, vida änden i en hand. Håll den andra handen på den längre delen av förpackningen.
- För att bryta förseglingen, vicka den långa änden upp och ner tills den bryts (se bild 13).

Bild 13



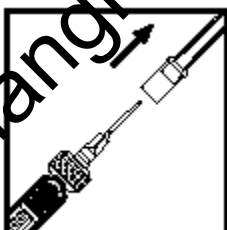
- När förseglingen är bruten, ta bort den korta vida änden av plastförpackningen.
- Nålen kommer att vara kvar i den långa delen av förpackningen.
- Håll nålen och förpackningen i en hand, ta upp sprutan och sätt fast sprutans spets i nålöppningen.
- Fäst sprutan på nålen genom att vrida den medsols tills den sitter helt fast (bild 14).

Bild 14



- Tag bort nålskyddet genom att dra det rakt ut från sprutan. Var noggrann med att inte beröra nålen eller låta nålen komma i kontakt med någon yta (se bild 15). Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.

Bild 15



- Håll sprutan upprätt och avlägsna eventuella luftbubblor genom att försiktigt trycka på kolven tills luften har försvunnit (se bild 16).

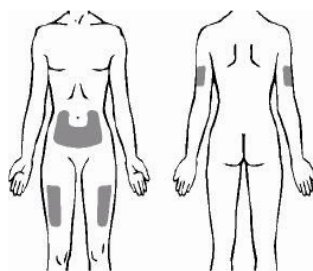
Bild 16



g. Att välja ett ställe att injicera på

- De tre injektionsställen som rekommenderas är: 1) mitt på framsidan av låren, 2) buken, förutom ett 5 cm stort område precis runt naveln, och 3) yttre delen av överarmen (se bild 17). Om du injicerar dig själv bör du inte använda yttre delen av överarmen.

Bild 17



- Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, blå, röd eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
- Om barnet har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").

h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera LIFMIOR-lösningen

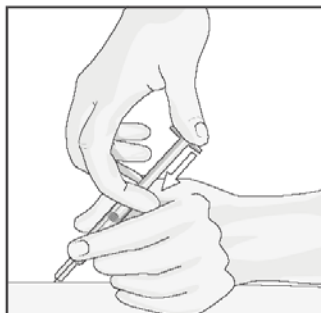
- Rengör hudytan där LIFMIOR ska injiceras med en ny alkoholfuktad kompress. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda hudytan innan injektionen är given.
- När den rengjorda hudytan har torkat, nyp tag om huden och ha ett stadigt grepp med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
- Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 18). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för barnet. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 18



- Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan in kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 19).

Bild 19



- När sprutan är tom dras nålen ut ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in.
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället i 10 sekunder. Det kan blöda lite. Gnid **INTE** injektionsstället. Inget förband behövs.

i. Destruktion av materialet

- Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska hantera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om LIFMIOR.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning