

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 25 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäekspressiojärjestelmässä. Etanersepti on geneettisesti valmistettu kimeerinen kahden proteiinin yhdiste, joka tuotetaan fuusioimalla ihmisen tuumorinekroosifaktorin reseptori-2:n (TNFR2/p75) solunulkoisen ligandia sitova kohta ihmisen IgG1-immunoglobuliinin Fc-osaan. Tässä Fc-osassa on sarana sekä CH₂- ja CH₃-osat, mutta ei IgG1:n CH₁-osaa. Etanersepti käsittää 934 aminohappoa, ja sen molekyylipaino on noin 150 kilodaltonia. Etanerseptin spesifinen aktiivisuus on 1,7 x 10⁶ yks./mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen. Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

LIFMIOR yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

LIFMIORia voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaattilla.

LIFMIORin käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysisistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

LIFMIORia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. LIFMIORin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA-valo-hoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1)

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

LIFMIOR-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan turvallisuuskortti.

LIFMIORista on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suosittelun annos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg LIFMIORia annosteltuna kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suosittelun annos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg annosteltuna kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilaalla ei tänä aikana esiinny vastetta.

Läiskäpsoriaasi

Suosittelun annos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. LIFMIOR-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) annosteltuna kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg:n injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6 -vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

LIFMIOR annetaan ihonalaisena injektiona. LIFMIOR-kuiva-aine liuotetaan 1 ml:aan liuotinta ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja käyttövalmiin LIFMIOR-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

LIFMIOR-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooninen infektio tai paikallisia infektiota.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kaupp nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektiostatus tulee arvioida ennen LIFMIOR-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että LIFMIORin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienien, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion LIFMIOR-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. LIFMIORin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan LIFMIORin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektiota tai infektiolle altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (l. latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille tulee tehdä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliin testi ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaan turvallisuuskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliin testissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, LIFMIOR-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (l. latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa LIFMIOR-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku / kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) LIFMIOR-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten LIFMIOR-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Jos

potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektiolle, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos LIFMIOR-hoito annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittävien potilaiden täytyy lopettaa LIFMIOR-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen LIFMIOR-hoidon aikana. LIFMIORia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän LIFMIORin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten LIFMIORin käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

LIFMIORin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, LIFMIOR-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten LIFMIOR-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa LIFMIOR-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, LIFMIOR-hoito tulee keskeyttää ja *zoster*-immunoglobuliinestohoitoa tulee harkita.

LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoieettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja plaseboa saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten LIFMIORilla, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten LIFMIOR) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen LIFMIORilla hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti LIFMIORin kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista LIFMIORia saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentti pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat LIFMIORia saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet LIFMIORia. Tämän tuloksen kliininen merkitevyys on tuntematon.

Autovasta-ainemuodostus

LIFMIOR-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä LIFMIORilla hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvaan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/huoltajia tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy LIFMIORin käytön aikana verenkuvaan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvaan muutokset vahvistuvat todeksi, LIFMIORin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka LIFMIORilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosipotilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-, mukaan lukien neurologista, arviota suositellaan määrättäessä LIFMIORia potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. LIFMIORin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa LIFMIORia ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. LIFMIORin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden sairautta muuntavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

LIFMIORin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä LIFMIORia kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat LIFMIORin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa LIFMIORia saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Faasin II randomisoidussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa hoidettiin joko LIFMIORilla tai plasebolla 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta. LIFMIOR ei tehonnut näillä potilailla, ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen LIFMIORia ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään LIFMIORia alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai LIFMIORia standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, LIFMIORia ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on LIFMIOR-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

LIFMIORilla tehdyissä faasi 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla LIFMIORia saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuositusten mukaisesti ajan tasalle ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) ja uveiitti potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia (JIA)

LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on raportoitu tulehduksellista suolistosairautta sekä uveittia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORilla ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää LIFMIORia tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi metotreksaattilääkityillä aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin LIFMIORia ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). LIFMIORin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, jotka saivat ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia, johon lisättiin myös LIFMIOR, vertailuryhmässä olevilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevä lasku valkoisten verisolujen keskiarvomäärässä verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää LIFMIORia tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitsevyyttä ei tunneta. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa LIFMIORia glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo LIFMIOR-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskausiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille

TNF-antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleena syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkkeille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleena syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan, ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu LIFMIORilla raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen LIFMIOR-annoksen jälkeen.

Imetys

Ihonalaisesti annettuna etanerseptin on raportoitu erittyvän rintamaitoon. Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Koska immunoglobuliinit monien lääkkeiden tavoin voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko LIFMIOR-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

LIFMIORilla on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten LIFMIOR, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmalla kuin yhdellä LIFMIORilla hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisällytetty kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko-, iho- ja imusolmuke-syöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. LIFMIORin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmaantuneet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinsysteemikohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska kliinisten tutkimusten tiedot eivät riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sieni-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Ei-melanoottinen ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto				Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4),		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot*	Autoimmuunihepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyysvaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentähdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa LIFMIORilla enimmillään noin 6 vuotta, mukaan lukien 231 potilasta, joita hoidettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä kahden vuoden ajan kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 LIFMIORilla hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin LIFMIORilla, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416 LIFMIORia saaneella nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei LIFMIOR-ryhmissä hoidettu, ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % plasebolla hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektoita) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektoita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti),

gastroenteriitti, hepatiitti B, *herpes zoster*, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko LIFMIORilla tai metotreksaatilla tai LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa LIFMIORilla hoidettujen ja plaseboa saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on ilmoitettu LIFMIORin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin kuuluvat bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä LIFMIOR-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). LIFMIOR-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

LIFMIORin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten protosooi-), virusperäisiä (kuten *herpes zoster*), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat LIFMIORia. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektioita 100 potilasvuotta kohden. LIFMIORin myyntiluvallisen käytön aikana maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä LIFMIOR-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin plaseboa saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % LIFMIOR-ryhmässä ja 4 % plaseboryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % LIFMIOR-ryhmässä eikä yhtään plaseboryhmässä). Niiden LIFMIOR-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin plaseboryhmässä. Pitkäaikaisen LIFMIOR-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumafaktoriposiitivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista

metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti LIFMIORilla ja anakinralla, havaittiin vakavien infektioiden suurempi esiintyvyys kuin pelkällä LIFMIOR-hoidolla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 1000 / mm³). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleensä haittavaikutukset olivat juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla sekä esiintyvyydeltään että tyypiltään samanlaisia kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisiin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet infektiot juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) olivat yleensä lieviä ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaat) esiintyi infektio kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste oli samanlainen 58:lla potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut esiintyneet haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin LIFMIOR-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta ja uveiittia potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia, mukaan lukien hyvin pieni joukko tapauksia, joissa oireet palasivat, kun lääkkeen anto aloitettiin uudelleen (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, jossa oli 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas annosteli vahingossa itse virheellisesti 62 mg LIFMIORia ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. LIFMIORille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikusoksessa. Läiskäpsoriaasissa, tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa nivelissä tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida TNF:n indusoimien tai säätelemien

muiden “downstream”-molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) sääteliä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tämä osa esittää tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniili idiopaattinen artriittitutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

LIFMIORin tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) eivät olleet tehonneet. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg LIFMIORia tai plaseboa ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20- ja 50 -vasteet olivat suuremmat LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: LIFMIOR 62 % ja 59 %, plasebo 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: LIFMIOR 41 % ja 40 %, plasebo 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. plasebo kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20- että ACR 50 -vasteiden osalta).

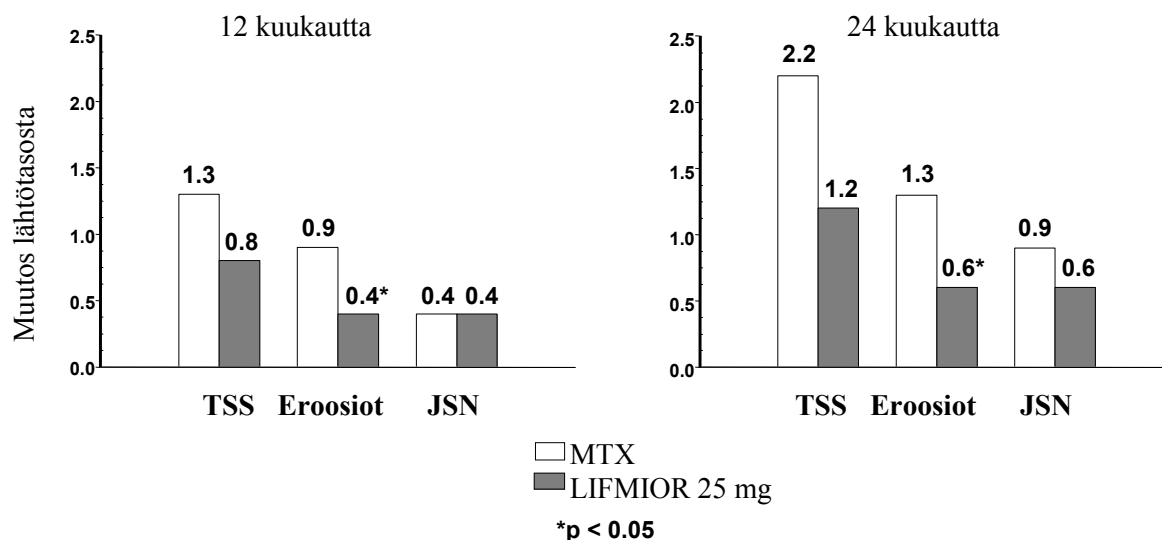
Noin 15 % LIFMIORia saavista koehenkilöistä saavutti ACR 70 vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla kun vastaava luku plaseboryhmässä oli alle 5 %. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille kliininen vaste ilmaantui yleensä 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja se tapahtui lähes aina kolmen kuukauden sisällä. Annosvaste todettiin: 10 mg:n tulos sijoittui plasebon ja 25 mg:n annoksen välille. LIFMIOR oli merkitsevästi parempi kuin plasebo kaikkien ACR-kriteerien perusteella, samoin muiden kuin ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuuden mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyarviokysely (HAQ), johon kuului toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykinen terveys, yleinen terveydentila, nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, tehtiin kolmen kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kontrolleihin verrattuna kaikki toimintakykyarviokyselyn alakohdat paranivat 3 ja 6 kuukauden kohdalla potilailla, joita hoidettiin LIFMIORilla.

LIFMIOR-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan LIFMIOR-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu LIFMIOR-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, kun potilaita hoidettiin LIFMIORilla ilman taukoja.

LIFMIORin tehoa verrattiin metotreksaattiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa käyttämällä ensisijaisena seurattavan lopputuloksen vasteena sokkoutettua röntgenologista arviointia. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei oltu aiemmin hoidettu metotreksaattilla. LIFMIORia annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja annostusta jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, oli 25 mg LIFMIORia saaneiden potilaiden osalta samankaltaista kuin edellä selvitetyissä tutkimuksissa ja säilyi 24 kuukauden ajan. Alun perin potilailla oli kohtalainen toimintakyvyn heikentymisaste, HAQ-arvojen keskiarvo 1,4–1,5. LIFMIOR 25 mg annoksella annettu hoito sai aikaan merkittävää paranemista 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalin HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuotena.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiografisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien muutoksina (eroosioaste ja nivelaon madaltuma, JSN). Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. LIFMIOR 10 mg annoksella oli säännöllisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin LIFMIOR 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla LIFMIOR 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella. Erot TSS:ssa ja JSN:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja LIFMIOR 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset näkyvät alla olevassa kuvaajassa.

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN VERTAILU POTILAILLA, JOILLA NIVELREUMA KESTÄNYT < 3 VUOTTA



Toisessa aktiivikontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja radiografista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin LIFMIORilla (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaattilla (7,5–20 mg viikoittain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitettujen LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näiden potilaiden aktiivinen nivelreuma oli kestänyt 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta), ja heillä oli vähintään yhden antireumaattisen lääkkeen (DMARD), muun kuin metotreksaatin, tyydyttävää heikompi vaste.

LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvojen parantuminen 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa käyttävään ryhmään (tulokset näkyvät alla olevassa taulukossa). LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

KLIINISEN TEHON TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA: LIFMIOR VS METOTREKSAATTI VS. LIFMIORIN JA METOTREKSAATTIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN

Seurattava vaste			
Ajankohta	Metotreksaatti (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet^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			
Lähtötaso ^b	5,5	5,7	5,5
Viikko 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

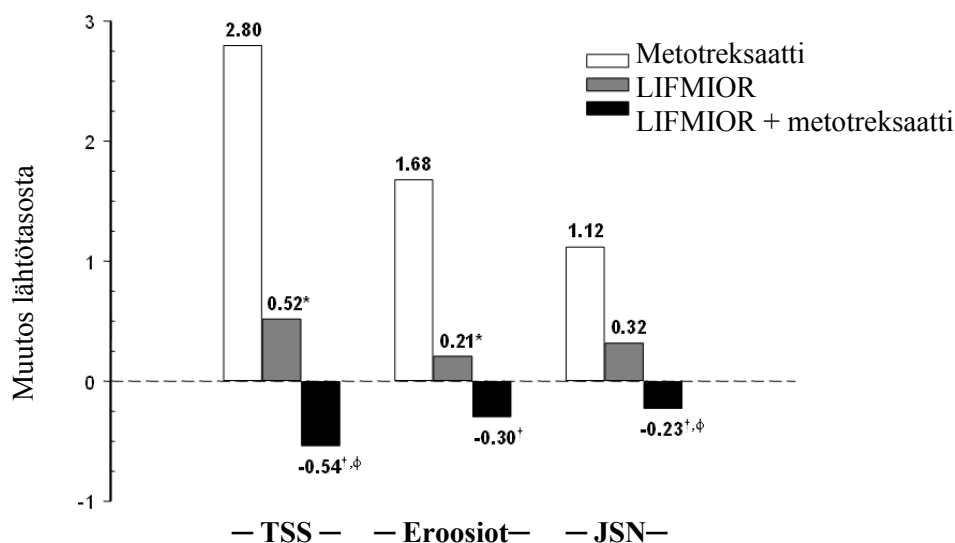
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

c: remissio määritelty DAS<1.6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Röntgenologinen progressio 12 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää LIFMIOR-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin jompaakumpaa yksittäishoitoa saaneilla röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIOR vs. METOTREKSAATTI vs. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN (TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Edelleen LIFMIOR-monoterapialla saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään.

Potilailla, jotka putosivat tutkimuksesta mistä tahansa syystä, katsottiin tapahtuneen taudin progressiota. 24 kuukauden hoidon jälkeen oli niiden potilaiden osuus, joilla ei tapahtunut taudin etenemistä (TSS-muutos $\leq 0,5$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla korkeampi (62 %) kuin LIFMIORilla yksinään (50 %) tai metotreksaatilla yksinään hoidetuilla (36 %; $p < 0,05$). Ero pelkällä LIFMIORilla tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli niiden potilaiden osuudet, joilla tauti ei edennyt, vastaavasti 78 %, 70 % ja 61 %.

LIFMIORin annostusta 50 mg (kaksi 25 mg ihonalaista injeksiota) kerran viikossa arvioitiin plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin plaseboa, 214 potilaalle 50 mg LIFMIORia kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg kahdesti viikossa. 8 viikon kohdalla molemmissa LIFMIOR-hoito-ohjelmissa nivelreumaoireisiin LIFMIORin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit olivat keskenään vertailukelpoisia. Tutkimusaineisto 16 viikon kohdalla ei osoittanut vertailukelpoisuutta (ei-inferiorinen) näiden kahden hoito-ohjelman välillä.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriitti-potilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3)

mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annosvastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväan jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- ja 70 -vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

PSORIAASIARTRIITIPOTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
Psoriaasiartriitti-vaste	Prosenttia potilaista	
	Plasebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. plasebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs. plasebo

LIFMIORia saaneilla psoriaasiartriittipotilailla oli kliininen vaste ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. LIFMIOR oli merkittävästi plaseboa parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla mitattuna ($p < 0,001$). Vasteet olivat samanlaiset samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa ja ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksiä käyttäen. Toimintakykyindeksin arvo parantui kaikkina ajankohtina merkittävästi LIFMIORilla hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla suhteessa plaseboryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS-muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi LIFMIOR ryhmässä verrattuna plaseboryhmään (73 % vs 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan, LIFMIORin teho säilyi röntgenologisesti arvioituna. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

VUOSITTAINEN MUUTOS (SE) LÄHTÖTILANTEESTA ILMAISTUNA ”TOTAL SHARP SCORE” -LUKUNA

Aika	Plasebo (N = 104)	Etanersepti (N = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error

a: p = 0,0001

Kaksoissokkoperiodin aikana LIFMIOR-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty jatkui vielä pidemmän altistumisen aikana, jota kesti yhteensä 2 vuotta.

LIFMIORin tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastivat selkärankareumatyyppistä tai arthritis mutilans -tyyppistä psoriaattista artropatiaa, tutkittujen potilaiden vähäisen määrän takia.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty 50 mg LIFMIORin kerran viikossa annostelua. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä ovat perustuneet selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

LIFMIORin tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelua plaseboon. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin LIFMIORilla. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan; yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan; keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden antireumaattista lääkitystä, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n parantumista vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin samoja kriteereitä 50 % parantumisessa tai 70 % parantumisessa.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin merkittävästi enemmän parantumisia ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

SELKÄRANKAREUMAA SAIRASTAVIEN POTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Plasebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0.001, LIFMIOR vs. plasebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. plasebo		

LIFMIORia saaneiden selkärankareumapotilaiden osalta kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg (annettiin kahtena 25 mg ihonalaisena injektiona) turvallisuutta ja tehoa kahdesti viikossa annosteltuun LIFMIOR 25 mg. Tähän kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset kuin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta LIFMIORin tehoa arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky ≥ 2 tulehduskipulääkkeelle (NSAID). Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa tai plaseboa 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemista vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdus lähtötilanteessa sekä viikolla 12.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6-vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 arvon saavutti merkittävästi suurempi osa potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste plasebokontrolloidussa tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Plasebo N = 106–109*	LIFMIOR N = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot LIFMIORia ja plaseboa verrattaessa.

LIFMIORia saavilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (n=95) ja 0,8 plasebolla hoidetuilla potilailla (n=105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla LIFMIORilla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi LIFMIORilla kuin plasebolla suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (BASFI eli Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

LIFMIORIA saavien potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla), ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukailun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

LIFMIORia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joille vastetta ei saatu, määritellään riittämättömänä vasteena (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai hoidon aikaisena taudin pahenemisena. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään kullekin kolmelle mainitulle systeemihoidolle voitiin arvioida.

LIFMIORin tehokkuutta muihin systeemihoitoihin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoidoille) ei ole arvioitu tutkimuksissa, jotka vertaavat LIFMIORia muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin. Sen sijaan LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena tarkoituksena kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden määrä, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI-indeksiin 75 (vähintään 75 % parannus psoriaasialueen ja vaikeusaste-indeksi-pisteytyksen lähtötasosta).

Ensimmäinen tutkimus oli faasi II -tutkimus potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan LIFMIORia 25 mg (n = 57) tai plaseboa (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Toisessa tutkimuksessa seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilailla piti olla PASI (Psoriaasialue ja vaikeusasteindeksi) indeksi vähintään 10 mittausajankohtana. LIFMIORia annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana potilaat saivat plaseboa tai yhtä edellä mainituista kolmesta LIFMIOR-annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen, potilaat, jotka olivat plasebo-ryhmässä, aloittivat sokkoutetun LIFMIOR-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Kolmannessa tutkimuksessa seurattiin 583 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat joko 25 mg tai 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa toiset 24 viikkoa.

Neljännessä tutkimuksessa seurattiin 142 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa ja kolmannessa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg LIFMIORia kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 LIFMIORilla hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75, kun taas plaseboryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset näkyvät alla.

PSORIAASIPOTILAIDEN VASTEET TUTKIMUKSISSA 2, 3 JA 4

Vaste (%)	Tutkimus 2				Tutkimus 3				Tutkimus 4		
	Plasebo n = 166 vk 12	-----LIFMIOR-----		Plasebo n = 193 vk 12	----LIFMIOR----		Plasebo n = 46 vk 12	----LIFMIOR----			
		25 mg kaksi kertaa viikossa	50 mg kaksi kertaa viikossa		25 mg kaksi kertaa viikoss a	50 mg kaksi kertaa viikoss a		50 mg kerran viikoss a	50 mg kerran viikoss a		
----- ---	n = 166 vk 12	n = 162 vk 12	n = 162 vk 24a	n = 164 vk 12	n = 164 vk 24a	n = 196 vk 12	n = 196 vk 12	n = 46 vk 12	n = 96 vk 12	n = 90 vk 24a	
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 , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ plaseboon verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua plaseboon, koska alkuperäinen plaseboryhmä sai LIFMIOR-hoitoa 25 mg kaksi kertaa viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

LIFMIORia saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) plaseboon verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimuksessa 2 suoritettiin myös lääkevieroitusajanjakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion (PASI ≥ 150 % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja

viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Vieroitusajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin rebound-aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat LIFMIOR-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin hajautettu saamaan LIFMIORia 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 vaste parani koko ajan viikolta 12 viikon 36 loppuun saakka.

Neljännessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan, ja viikolla 24 PASI 75 vasteen saavutti 71 %.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa LIFMIORia annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet pysyivät samoina ja turvallisuus samanarvoisena kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

LIFMIOR-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutralisoivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei näytä olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla, ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa lisääntyi niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, ajan kuluessa odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia (<0,2 mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) LIFMIORia. Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan LIFMIOR-hoitoa tai saamaan plaseboa neljä kuukautta ja

arvioitiin taudin pahenemista. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan $\geq 30\%$ paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja $\geq 30\%$ paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat $\geq 30\%$ paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja $\geq 30\%$ paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas plaseboa saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää LIFMIORia saaneilla potilailla ja 28 päivää plaseboa saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä LIFMIORia saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta plaseboa saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Mainitun tutkimuksen pediatriisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät LIFMIOR-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat mainitun tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

LIFMIOR-monoterapian ($n = 103$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmän ($n = 294$) ja metotreksaatti-monoterapian ($n = 197$) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin potilailla, jotka saivat etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (3,8 versus 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 potilasta iältään 2–4-vuotiaita, 23 potilasta 5–11-vuotiaita ja 22 potilasta 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg LIFMIOR-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu LIFMIOR-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa LIFMIOR-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty LIFMIORin suositusannoksen käytön lopettamisen tai pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 211 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta (4–17-vuotiaat). Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia määriteltiin sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 . Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg) tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useammalla potilaalla, joka oli satunnaistettu LIFMIORille, oli parempi vaste (PASI 75) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu plasebolle.

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten lopputulos 12 viikon kohdalla

	LIFMIOR 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Plasebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna plaseboon

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana todetut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu plasebolle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu LIFMIORille. Jatkohoidolla vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg LIFMIORin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus LIFMIORista oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg LIFMIORia ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n=21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n=16) luvut olivat vastaavasti 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa kaksi 25 mg:n injektiota samanaikaisesti.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kerran viikossa annostellulla 50 mg LIFMIORilla (n=154) ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kahdesti viikossa annostellulla 25 mg LIFMIORilla (n=148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla

todettu 0,11 l/h. Lisäksi, LIFMIORin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan tällä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiaiden arviot.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg LIFMIORia kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

LIFMIORin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta.

LIFMIOR katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisuustutkimuksia sekä fertilitettä ja postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja ei LIFMIORilla tehty, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

LIFMIOR ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä ja rotilla kun 2000 mg/kg oli annettu ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. LIFMIOR ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille oli annettu kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan

ihonalaisesti annos (15 mg/kg). Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)

Sakkarosi

Trometamoli

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttövalmiin tuotteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 6 tuntia alle 25 °C lämpötilassa. Käyttövalmiiksi tehty tuote tulee käyttää välittömästi mikrobiologisista syistä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi liuottamisen jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika saisi ylittää 6 tuntia alle 25 °C lämpötilassa, ellei tuotetta ole tehty käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2 °C – 8 °C. Ei saa jäätyä.

LIFMIOR voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen injektiopullo (4 ml, tyyppin I lasia), jossa kumitulppa, alumiinikapseli ja muovinen repäisykorkki. LIFMIOR toimitetaan varustettuna esitäytetyillä ruiskuilla, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskut ovat tyyppin I lasia. Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 LIFMIOR-injektiopulloa sekä 4, 8 tai 24 esitäytettyä liuotinruiskua, 4, 8 tai 24 neulaa, 4, 8 tai 24 injektiopullon liitinosaa (adapteria) ja 8, 16 tai 48 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

LIFMIOR valmistetaan käyttöä varten lisäämällä 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ennen lääkkeen antoa. LIFMIOR annetaan ihonalaisena injektiona. LIFMIOR ei sisällä antibakteerista säilöntäainetta, ja siksi injektionesteisiin käytettävällä vedellä valmistetut liuokset tulee käyttää ensi tilassa ja 6 tunnin sisällä valmistamisesta. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Valkoista vaahtoa voi jäädä

hiukan injektiopulloon - tämä on normaalia. LIFMIORia ei pidä käyttää, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Jos näin on, aloita alusta käyttäen uutta LIFMIOR injektiopulloa.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja käyttövalmiin LIFMIOR-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 13. helmikuuta 2017
Viimeisin uudistamispäivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.
LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä. Etanersepti on geneettisesti valmistettu kimeerinen kahden proteiinin yhdiste, joka tuotetaan fuusioimalla ihmisen tuumorinekroosifaktorin reseptori-2:n (TNFR2/p75) solunulkoisen ligandia sitova kohta ihmisen IgG1-immunoglobuliinin Fc-osaan. Tässä Fc-osassa on sarana sekä CH₂- ja CH₃-osat, mutta ei IgG1:n CH₁-osaa. Etanersepti käsittää 934 aminohappoa, ja sen molekyylipaino on noin 150 kilodaltonia. Etanerseptin spesifinen aktiivisuus on 1,7 x 10⁶ yks./mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

LIFMIOR yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

LIFMIORia voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

LIFMIORin käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysisistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

LIFMIORia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin antireumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. LIFMIORin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA-valo -hoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1)

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

LIFMIOR-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan turvallisuuskortti.

LIFMIORista on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg LIFMIORia annosteltuna kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1)

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg annosteltuna kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilaalla ei tänä aikana esiinny vastetta.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. LIFMIOR- hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erytisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden LIFMIOR-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet seuraavassa). Kiinteäannoksista esitetyt ruiskua tai esitetyt kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) annosteltuna kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg:n injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

LIFMIOR annetaan ihonalaisena injektiona (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

LIFMIOR-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooninen infektio tai paikallisia infektoita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteeseen kaupp nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektiotilanne tulee arvioida ennen LIFMIOR-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että LIFMIORin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienien, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnustettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektiotilanne arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion LIFMIOR-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. LIFMIORin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan LIFMIORin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektoita tai infektoille altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (l. latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille tulee tehdä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliin testi ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaan turvallisuuskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliin testissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, LIFMIOR-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (l. latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa LIFMIOR-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku / kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) LIFMIOR-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten LIFMIOR-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioille, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos LIFMIOR-hoito annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittävien potilaiden täytyy lopettaa LIFMIOR-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoido.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen LIFMIOR-hoidon aikana. LIFMIORia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän LIFMIORin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten LIFMIORin käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisisä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Esitetyt ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee LIFMIORia tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

LIFMIORin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, LIFMIOR-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten LIFMIOR-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa LIFMIOR-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä

määrin vesirokkovirukselle, LIFMIOR-hoito tulee keskeyttää ja *zoster*-immunoglobuliinestohoittoa tulee harkita.

LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja plaseboa saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten LIFMIORilla, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten LIFMIOR) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen LIFMIORilla hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti LIFMIORin kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista LIFMIORia saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentti pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat LIFMIORia saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet LIFMIORia. Tämän tuloksen kliininen merkitevyys on tuntematon.

Autovasta-ainemuodostus

LIFMIOR-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä LIFMIORilla hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvaan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hooltajia tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy LIFMIORin käytön aikana verenkuvaan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvaan muutokset vahvistuvat todeksi, LIFMIORin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka LIFMIORilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosipotilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-, mukaan lukien neurologista, arviota suositellaan määrättäessä LIFMIORia potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. LIFMIORin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa LIFMIORia ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoiton turvallisuudesta ovat meneillään. LIFMIORin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden sairautta muuntavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

LIFMIORin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä LIFMIORia kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat LIFMIORin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa LIFMIORia saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Faasin II randomisoidussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa hoidettiin joko LIFMIORilla tai plasebolla 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta. LIFMIOR ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen LIFMIORia ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään LIFMIORia alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai LIFMIORia standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, LIFMIORia ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on LIFMIOR-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

LIFMIORilla tehdyissä faasi 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla LIFMIORia saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuositusten mukaisesti ajan tasalle ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) ja uveiitti potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia (JIA)

LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on raportoitu tulehduksellista suolistosairautta sekä uveittia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORilla ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää LIFMIORia tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi, metotreksaattilääkityillä aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin LIFMIORia ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). LIFMIORin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, jotka saivat ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia, johon lisättiin myös LIFMIOR, vertailuryhmässä olevilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevä lasku valkoisten verisolujen keskiarvomäärässä verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää LIFMIORia tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitsevyyttä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa LIFMIORia glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo LIFMIOR-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleena syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkkeille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleena syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan, ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu LIFMIORilla raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen LIFMIOR-annoksen jälkeen.

Imetys

Ihonalaisesti annettuna etanerseptin on raportoitu erittyvän rintamaitoon. Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Koska immunoglobuliinit monien lääkkeiden tavoin voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko LIFMIOR-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

LIFMIORilla on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten LIFMIOR, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä LIFMIORilla hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisällytetty kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rintaa-, keuhko-, iho- ja imusolmuke-syöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. LIFMIORin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmaantuneet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinsysteemikohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska kliinisten tutkimusten tiedot eivät riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio) *		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottinen ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuisen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudosis), autovasta- aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto				Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot*	Autoimmuunihetiitti*		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai pahleneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyssvaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen hättäväikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen hättäväikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentähdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4 114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa LIFMIORilla enimmillään noin 6 vuotta, mukaan lukien 231 potilasta, joita hoidettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä kahden vuoden ajan kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 LIFMIORilla hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2 711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin LIFMIORilla, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416 LIFMIORia saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei LIFMIOR-ryhmissä hoidettu, ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % plasebolla hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektoita) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektoita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, *herpes zoster*, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko LIFMIORilla tai metotreksaatilla tai LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektoita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa LIFMIORilla hoidettujen ja plaseboa saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektoita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektoita on ilmoitettu LIFMIORin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin kuuluvat bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä LIFMIOR-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). LIFMIOR-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

LIFMIORin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektoita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi-), virusperäisiä (kuten *herpes zoster*), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektoita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat LIFMIORia. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektioita 100 potilasvuotta kohden. LIFMIORin myyntiluvallisen käytön aikana maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektoita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset

($\geq 1:40$) olivat yleisempiä LIFMIOR-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin plaseboa saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % LIFMIOR-ryhmässä ja 4 % plaseboryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % LIFMIOR-ryhmässä eikä yhtään plaseboryhmässä). Niiden LIFMIOR-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardiolipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin plaseboryhmässä. Pitkäaikaisen LIFMIOR-hoidon vaikutusta autoimmunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumafaktori positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti LIFMIORilla ja anakinralla, havaittiin vakavien infektioiden suurempi esiintyvyys kuin pelkällä LIFMIOR-hoidolla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000 / \text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleensä haittavaikutukset olivat juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla sekä esiintyvyydeltään että tyyppiltään samanlaisia kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisiin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet infektiot juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) olivat yleensä lieviä ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla

yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaat) esiintyi infektio kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste oli samanlainen 58:lla potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut esiintyneet haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin LIFMIOR-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta ja uveittia potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia, mukaan lukien hyvin pieni joukko tapauksia, joissa oireet palasivat, kun lääkkeen anto aloitettiin uudelleen (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, jossa oli 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17 vuotiaita lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas annosteli vahingossa itse virheellisesti 62 mg LIFMIORia ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. LIFMIORille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät. ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikusoksessa. Läiskäpsoriaasissa, tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja

siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pinta-reseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa nivelissä tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida TNF:n indusoimien tai säätelemien muiden "downstream"-molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tämä osa esittää tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniili idiopaattinen artriittitutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

LIFMIORin tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) eivät olleet tehonneet. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg LIFMIORia tai plaseboa ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerijä (American College of Rheumatology).

ACR 20- ja 50 -vasteet olivat suuremmat LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: LIFMIOR 62 % ja 59 %, plasebo 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: LIFMIOR 41 % ja 40 %, plasebo 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. plasebo kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20- että ACR 50 -vasteiden osalta).

Noin 15 % LIFMIORia saavista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla kun vastaava luku plaseboryhmässä oli alle 5 %. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille kliininen vaste ilmaantui yleensä 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja se tapahtui lähes aina kolmen kuukauden sisällä. Annosvaste todettiin: 10 mg:n tulos sijoittui plasebon ja 25 mg:n annoksen välille. LIFMIOR oli merkitsevästi parempi kuin plasebo kaikkien ACR-kriteerien perusteella, samoin muiden kuin ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuuden mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyarviokysely (HAQ), johon kuului toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila, nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, tehtiin kolmen kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kontrolleihin verrattuna kaikki toimintakykyarviokyselyn alakohdat paranivat 3 ja 6 kuukauden kohdalla potilailla, joita hoidettiin LIFMIORilla.

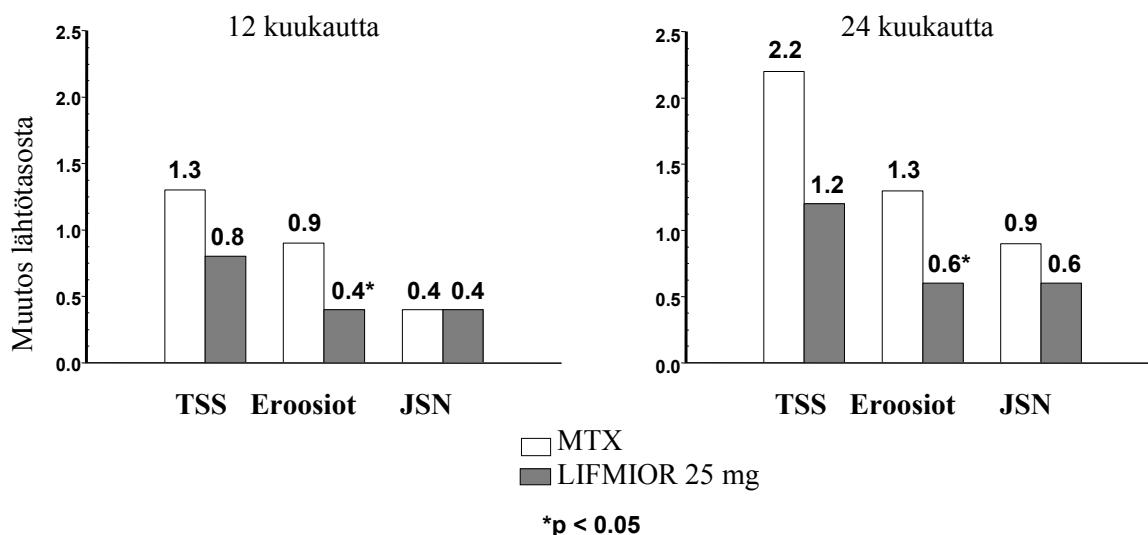
LIFMIOR-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan LIFMIOR-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja

annettu LIFMIOR-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, kun potilaita hoidettiin LIFMIORilla ilman taukoja.

LIFMIORin tehoa verrattiin metotreksaattiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa käyttämällä ensisijaisena seurattavan lopputuloksen vasteena sokkoutettua röntgenologista arviointia. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei oltu aiemmin hoidettu metotreksaatilla. LIFMIORia annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja annostusta jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, oli 25 mg LIFMIORia saaneiden potilaiden osalta samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja säilyi 24 kuukauden ajan. Alun perin potilailla oli kohtalainen toimintakyvyn heikentymisaste, HAQ-arvojen keskiarvo 1,4–1,5. LIFMIOR 25 mg annoksella annettu hoito sai aikaan merkittävää paranemista 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalin HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuotena.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien muutoksina (eroosioaste ja nivelraon madaltuma, JSN). Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. LIFMIOR 10 mg annoksella oli säännöllisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin LIFMIOR 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla LIFMIOR 25 mg oli merkittävästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella. Erot TSS:ssa ja JSN:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja LIFMIOR 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset näkyvät alla olevassa kuvaajassa.

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN VERTAILU POTILAILLA, JOILLA NIVELREUMA KESTÄNYT < 3 VUOTTA



Toisessa aktiivikontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja radiografista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin LIFMIORilla (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaatilla (7,5–20 mg viikoittain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitettujen LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näiden potilaiden aktiivinen nivelreuma oli kestänyt 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta), ja heillä oli vähintään yhden antireumaattisen lääkkeen (DMARD), muun kuin metotreksaatin, tyydyttävää heikompi vaste.

LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvojen parantuminen 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa käyttävään ryhmään

(tulokset näkyvät alla olevassa taulukossa). LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

KLIINISEN TEHON TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA: LIFMIOR VS. METOTREKSAATTI VS. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN

Seurattava vaste Ajankohta	Metotreksaatti (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet^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			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikko 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

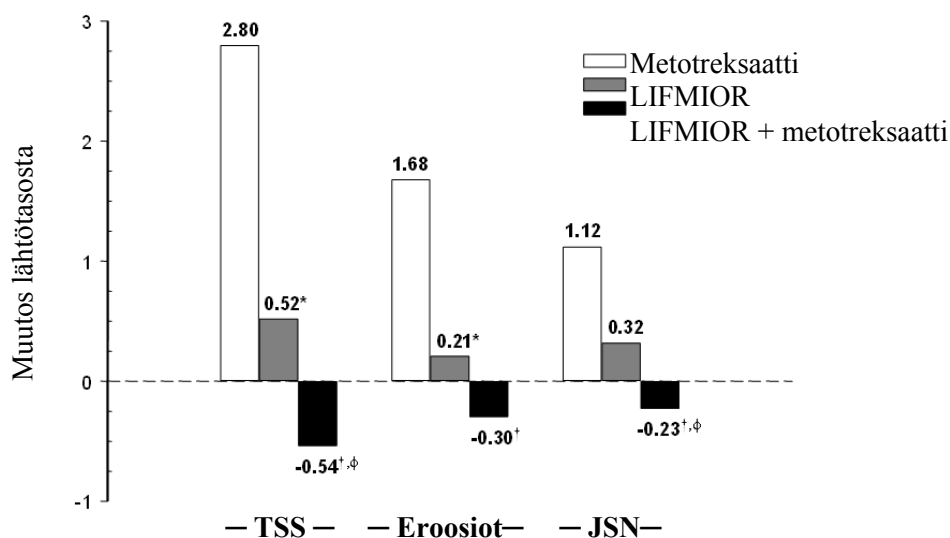
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

c: remissio määritelty DAS<1.6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Röntgenologinen progressio 12 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää LIFMIOR-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin jompaakumpaa yksittäishoitoa saaneilla röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIOR vs. METOTREKSAATTI vs. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN (TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Edelleen LIFMIOR-monoterapialla saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään.

Potilailla, jotka putosivat tutkimuksesta mistä tahansa syystä, katsottiin tapahtuneen taudin progressiota. 24 kuukauden hoidon jälkeen oli niiden potilaiden osuus, joilla ei tapahtunut taudin etenemistä (TSS-muutos $\leq 0,5$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla korkeampi (62 %) kuin LIFMIORilla yksinään (50 %) tai metotreksaatilla yksinään hoidetuilla (36 %; $p < 0,05$). Ero pelkällä LIFMIORilla tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli niiden potilaiden osuudet, joilla tauti ei edennyt, vastaavasti 78 %, 70 % ja 61 %.

LIFMIORin annostusta 50 mg (kaksi 25 mg ihonalaista injeksiota) kerran viikossa arvioitiin plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin plaseboa, 214 potilaalle 50 mg LIFMIORia kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg kahdesti viikossa. 8 viikon kohdalla molemmissa LIFMIOR-hoito-ohjelmissa nivelreumaoireisiin LIFMIORin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit olivat keskenään vertailukelpoisia. Tutkimusaineisto 16 viikon kohdalla ei osoittanut vertailukelpoisuutta (ei-inferiorinen) näiden kahden hoito-ohjelman välillä. Yhden 50 mg/ml etanersepti-injektion todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa samanaikaisesti kaksi 25 mg/ml injeksiota.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriitti-potilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä

seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annosvastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestävään jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- ja 70 -vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

PSORIAASIARTRIITTIPOTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
Psoriaasiartriittivaste	Prosenttia potilaista	
	Plasebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. plasebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs. plasebo

LIFMIORia saaneilla psoriaasiartriittipotilailla oli kliininen vaste ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. LIFMIOR oli merkittävästi plaseboa parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla mitattuna ($p < 0,001$). Vasteet olivat samanlaiset samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa ja ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksiä käyttäen. Toimintakykyindeksin arvo parantui kaikkina ajankohtina merkittävästi LIFMIORilla hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla suhteessa plaseboryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS-muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi LIFMIOR-ryhmässä verrattuna plaseboryhmään (73 % vs 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan, LIFMIORin teho säilyi röntgenologisesti arvioituna. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

VUOSITTAINEN MUUTOS (SE) LÄHTÖTILANTEESTA ILMAISTUNA ”TOTAL SHARP SCORE” -LUKUNA

Aika	Plasebo (N = 104)	Etanersepti (N = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error

a: p = 0,0001

Kaksoissokkoperiodin aikana LIFMIOR-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty jatkui vielä pidemmän altistumisen aikana, jota kesti yhteensä 2 vuotta.

LIFMIORin tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastivat selkärankareumatyyppistä tai arthrititis mutilans -tyyppistä psoriaattista artropatiaa, tutkittujen potilaiden vähäisen määrän takia.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty 50 mg LIFMIORin kerran viikossa annostelua. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä ovat perustuneet selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

LIFMIORin tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelua plaseboon. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin LIFMIORilla. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan; yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan; keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden antireumaattista lääkitystä, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n parantumista vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin samoja kriteereitä 50 % parantumisessa tai 70 % parantumisessa.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

SELKÄRANKAREUMAA SAIRASTAVIEN POTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Plasebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. plasebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. plasebo		

LIFMIORia saaneiden selkärankareumapotilaiden osalta kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa), ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg (annettiin kahtena 25 mg ihonalaisena injektiona) turvallisuutta ja tehoa kahdesti viikossa annosteltuun LIFMIOR 25 mg. Tähän kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset kuin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta LIFMIORin tehoa arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky ≥ 2 tulehduskipulääkkeelle (NSAID). Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa tai plaseboa 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemista vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdus lähtötilanteessa sekä viikolla 12.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6-vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste plasebokontrolloidussa tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Plasebo N = 106–109*	LIFMIOR N = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot LIFMIORia ja plaseboa verrattaessa.

LIFMIORia saavilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 plasebolla hoidetuilla potilailla (n = 105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla LIFMIORilla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi LIFMIORilla kuin plasebolla suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (BASFI eli Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

LIFMIORia saavien potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla), ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukailun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

LIFMIORia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joille vastetta ei saatu, määritellään riittämättömänä vasteena (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai hoidon aikaisena taudin pahenemisena. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään kullekin kolmelle mainitulle systeemihoitolle voitiin arvioida.

LIFMIORin tehokkuutta muihin systeemihoitoihin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille) ei ole arvioitu tutkimuksissa, jotka vertaavat LIFMIORia muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin. Sen sijaan, LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensimmäisenä tarkoituksena kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden määrä, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI-indeksiin 75 (vähintään 75 % parannus psoriaasialueen ja vaikeusaste-indeksi-pisteytyksen lähtötasosta).

Ensimmäinen tutkimus oli faasi II -tutkimus potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan LIFMIORia 25 mg (n = 57) tai plaseboa (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Toisessa tutkimuksessa seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilailla piti olla PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-

indeksi) indeksi vähintään 10 mittausajankohtana. LIFMIORia annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana potilaat saivat plaseboa tai yhtä edellä mainituista kolmesta LIFMIOR-annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen, potilaat, jotka olivat plasebo-ryhmässä, aloittivat sokkoutetun LIFMIOR-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Kolmannessa tutkimuksessa seurattiin 583 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat joko 25 mg tai 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 2 mg LIFMIORia kahdesti viikossa toiset 24 viikkoa.

Neljännessä tutkimuksessa seurattiin 142 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa ja kolmannessa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg LIFMIORia kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 LIFMIORilla hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75, kun taas plasebo-ryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset näkyvät alla.

PSORIAASIPOTILAIDEN VASTEET TUTKIMUKSISSA 2, 3 JA 4

Vaste (%)	Tutkimus 2				Tutkimus 3				Tutkimus 4					
	Plasebo n = 166 vk 12	-----LIFMIOR----- 25 mg kaksi kertaa viikossa n = 162 vk 12		50 mg kaksi kertaa viikossa n = 164 vk 24a		Plasebo n = 193 vk 12	----LIFMIOR---- 25 mg kaksi kertaa viikossa n = 196 vk 12		50 mg kaksi kertaa viikossa n = 196 vk 12		Plasebo n = 46 vk 12	----LIFMIOR---- 50 mg kerran viikossa n = 96 vk 12		50 mg kerran viikossa n = 90 vk 24a
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 , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0,0001$ plaseboon verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua plaseboon, koska alkuperäinen plaseboryhmä sai LIFMIOR-hoitoa 25 mg kaksi kertaa viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

LIFMIORia saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) plaseboon verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimuksessa 2 suoritettiin myös ajanjakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($PASI \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Vieroitusajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin rebound-aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat LIFMIOR-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin hajautettu saamaan LIFMIORia 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 vaste parani koko ajan viikolta 12 viikon 36 loppuun saakka.

Neljännessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan, ja viikolla 24 PASI 75 vasteen saavutti 71 %.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa LIFMIORia annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet pysyivät samoina ja turvallisuus samanarvoisena kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

LIFMIOR-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutralisoivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei näytä olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla, ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa lisääntyi niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, ajan kuluessa odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) LIFMIORia. Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan LIFMIOR-hoitoa tai saamaan plaseboa neljä kuukautta ja arvioitiin taudin pahenemista. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas plaseboa saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$).

Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää LIFMIORia saaneilla potilailla ja 28 päivää plaseboa saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä LIFMIORia saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta plaseboa saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Mainitun tutkimuksen pediatriasta potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät LIFMIOR-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat mainitun tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

LIFMIOR-monoterapian ($n = 103$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmän ($n = 294$) ja metotreksaattimonoterapian ($n = 197$) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin potilailla, jotka saivat etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (3,8 versus 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 potilasta iältään 2–4-vuotiaita, 23 potilasta 5–11-vuotiaita ja 22 potilasta 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg LIFMIOR-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu LIFMIOR-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa LIFMIOR-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty LIFMIORin suositusannoksen käytön lopettamisen tai pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 211 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta (4–17-vuotiaat). Keskivaikeaksi tai vaikeaksi läiskäpsoriaasiksi määriteltiin sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 . Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg) tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useammalla potilaalla, joka oli satunnaistettu LIFMIORille, oli parempi vaste (PASI 75) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu plasebolle.

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten lopputulos 12 viikon kohdalla

	LIFMIOR 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Plasebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment
a. p < 0,0001 verrattuna plaseboon

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana todetut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu plasebolle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu LIFMIORille. Jatkohoidolla vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg LIFMIORin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus LIFMIORista oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg LIFMIORia ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n=16) luvut olivat vastaavasti 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa kaksi 25 mg:n injektiota samanaikaisesti.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kerran viikossa annostellulla 50 mg LIFMIORilla (n = 154) ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kahdesti viikossa annostellulla 25 mg LIFMIORilla (n=148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla

todettu 0,11 l/h. Lisäksi, LIFMIORin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti, mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan tällä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiaiden arviot.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg LIFMIORia kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

LIFMIORin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta.

LIFMIOR katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisuustutkimuksia sekä fertiiliteettiä ja postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja ei LIFMIORilla tehty, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

LIFMIOR ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä ja rotilla kun 2000 mg/kg oli annettu ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. LIFMIOR ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla kun niille oli annettu kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan

ihonalaisesti annos (15 mg/kg). Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Natriumkloridi
L-arginiinihydrokloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.
Ei saa jäätyä.

LIFMIOR voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

25 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

Kirkas lasinen ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 LIFMIOR-esitötettyä ruiskua sekä 4, 8 tai 24 alkoholipyyhettä. Neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

50 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

Kirkas lasinen ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 LIFMIOR-esitötettyä ruiskua sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

LIFMIOR kertakäyttöinen esitötetty ruisku tulee olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä 15–30 minuuttia). Neulansuojusta ei saa poistaa esitötetyn ruiskun lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 13. helmikuuta 2017
Viimeisin uudistamispäivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäkspressiojärjestelmässä. Etanersepti on geneettisesti valmistettu kimeerinen kahden proteiinin yhdiste, joka tuotetaan fuusioimalla ihmisen tuumorinekroosifaktorin reseptori-2:n (TNFR2/p75) solunulkoisen ligandia sitova kohta ihmisen IgG1-immunoglobuliinin Fc-osaan. Tässä Fc-osassa on sarana sekä CH₂- ja CH₃-osat, mutta ei IgG1:n CH₁-osaa. Etanersepti käsittää 934 aminohappoa, ja sen molekyylipaino on noin 150 kilodaltonia. Etanerseptin spesifinen aktiivisuus on 1,7 x 10⁶ yks./mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

LIFMIOR yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

LIFMIORia voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaattilla.

LIFMIORin käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysisistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

LIFMIORia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. LIFMIORin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA-valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1)

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

LIFMIOR-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan turvallisuuskortti.

LIFMIOR esitäytetystä kynästä on olemassa 50 mg:n vahvuus. LIFMIORin muista lääkemuoistoista on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg LIFMIORia kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilaalla ei tänä aikana esiinny vastetta.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. LIFMIOR- hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden LIFMIOR-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet seuraavassa). Kiinteäannoksista esitetyt ruiskua tai esitetyt kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) annosteltuna kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg:n injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

LIFMIOR annetaan ihonalaisena injektiona (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”LIFMIORin pistäminen esitetyllä Myclic-kynällä”.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

LIFMIOR-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooninen infektio tai paikallisia infektiota.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektiostatus tulee arvioida ennen LIFMIOR-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että LIFMIORin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienien, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion LIFMIOR-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. LIFMIORin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan LIFMIORin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektiota tai infektiolle altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (l. latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille tulee tehdä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaan turvallisuuskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, LIFMIOR-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (l. latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa LIFMIOR-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku / kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) LIFMIOR-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten LIFMIOR-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos LIFMIOR-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa LIFMIOR-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoido.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen LIFMIOR-hoidon aikana. LIFMIORia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän LIFMIORin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten LIFMIORin käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

LIFMIORin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, LIFMIOR-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Esitetytyn kynän neulansuojus sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee LIFMIORia tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten LIFMIOR-hoito, voi vaikuttaa isännän infektoita ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa LIFMIOR-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, LIFMIOR-hoito tulee keskeyttää ja *zoster*-immunoglobuliinihoitoa tulee harkita.

LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja

lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja plaseboa saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten LIFMIORilla, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten LIFMIOR) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen LIFMIORilla hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti LIFMIORin kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista LIFMIORia saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentti pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat LIFMIORia saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet LIFMIORia. Tämän tuloksen kliininen merkitys on tuntematon.

Autovasta-ainemuodostus

LIFMIOR-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä LIFMIORilla hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja heidän vanhempia/hoitajia tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy LIFMIORin käytön aikana verenkuvan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvan muutokset vahvistuvat todeksi, LIFMIORin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka LIFMIORilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multippeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multippeliskleroosipotilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-, mukaan lukien neurologista, arviota suositellaan määrättäessä LIFMIORia potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. LIFMIORin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa LIFMIORia ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoiton turvallisuudesta ovat meneillään. LIFMIORin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden sairautta muuntavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

LIFMIORin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä LIFMIORia kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raporteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat LIFMIORin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa LIFMIORia saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Faasin II randomisoidussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa hoidettiin joko LIFMIORilla tai plasebolla 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta. LIFMIOR ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen LIFMIORia ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään LIFMIORia alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai LIFMIORia standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, LIFMIORia ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on LIFMIOR-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

LIFMIORilla tehdyissä faasi 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla LIFMIORia saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) ja uveitti potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia (JIA)

LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on raportoitu tulehduksellista suolistosairautta sekä uveittia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORilla ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää LIFMIORia tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi, metotreksaattilääkityillä aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin LIFMIORia ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). LIFMIORin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, jotka saivat ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia, johon lisättiin myös LIFMIOR, vertailuryhmässä olevilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevä lasku valkoisten verisolujen keskiarvomäärässä verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää LIFMIORia tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitsevyyttä ei tunneta. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa LIFMIORia glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaattilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo LIFMIOR-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleen syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleen syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan, ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu LIFMIORilla raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen LIFMIOR-annoksen jälkeen.

Imetys

Ihonalaisesti annettuna etanerseptin on raportoitu erittyvän rintamaitoon. Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Koska immunoglobuliinit monien lääkkeiden tavoin voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko LIFMIOR-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

LIFMIORilla on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten LIFMIOR, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä LIFMIORilla hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko-, iho- ja imusolmuke-syöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. LIFMIORin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmaantuneet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinsysteemikohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska kliinisten tutkimusten tiedot eivät riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sieni-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottinen ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto				Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot*	Autoimmuniipatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudosis		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa),	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyssvaskuliitti), erythema multiforme,	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	jäkälää muistuttavat reaktiot		
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentähdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4 114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa LIFMIORilla enimmillään noin 6 vuotta, mukaan lukien 231 potilasta, joita hoidettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä kahden vuoden ajan kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 LIFMIORilla hoidettua psoriaasiartriitipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2 711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin LIFMIORilla, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416 LIFMIORia saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei LIFMIOR-ryhmissä hoidettu, ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % plasebolla hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektoita) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektoita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, *herpes zoster*, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko LIFMIORilla tai metotreksaatilla tai LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektoita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa LIFMIORilla hoidettujen ja plaseboa saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektoita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektoita on ilmoitettu LIFMIORin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin kuuluvat bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä LIFMIOR-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). LIFMIOR-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

LIFMIORin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektoita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi-), virusperäisiä (kuten *herpes zoster*), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektoita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat LIFMIORia. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. LIFMIORin myyntiluvallisen käytön aikana maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektoista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektoita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektoista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektoista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä LIFMIOR-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin plaseboa saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyysissä (15 % LIFMIOR-ryhmässä ja 4 % plaseboryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % LIFMIOR-ryhmässä eikä yhtään plaseboryhmässä). Niiden LIFMIOR-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin plaseboryhmässä. Pitkäaikaisen LIFMIOR-hoidon vaikutusta autoimmunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumafaktori positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti LIFMIORilla ja anakinralla, havaittiin vakavien infektioiden suurempi esiintyvyys kuin pelkällä LIFMIOR-hoidolla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 1000 / mm³). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleensä haittatapahtumat olivat juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla sekä esiintyvyydeltään että tyyppiltään samanlaisia kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisiin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet infektiot juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) olivat yleensä lieviä ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräissä tutkimuksissa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaat) esiintyi infektio kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste oli samanlainen 58:lla potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut esiintyneet haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin LIFMIOR-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta ja uveiittia potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia, mukaan lukien hyvin pieni joukko tapauksia, joissa oireet palasivat, kun lääkkeen anto aloitettiin uudelleen (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, jossa oli 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17 vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas annosteli vahingossa itse virheellisesti 62 mg LIFMIORia ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. LIFMIORille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa, tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa, nivelissä tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismiin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida TNF:n indusoimien tai säätelemien muiden "downstream"-molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tämä osa esittää tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniili idiopaattinen artriittitutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

LIFMIORin tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) eivät olleet tehonneet. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg LIFMIORia tai plaseboa ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20- ja 50 -vasteet olivat suuremmat LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: LIFMIOR 62 % ja 59 %, plasebo 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: LIFMIOR 41 % ja 40 %, plasebo 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. plasebo kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20- että ACR 50 -vasteiden osalta).

Noin 15 % LIFMIORia saavista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla kun vastaava luku plaseboryhmässä oli alle 5 %. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille kliininen vaste ilmaantui yleensä 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja se tapahtui lähes aina kolmen kuukauden sisällä. Annosvaste todettiin: 10 mg:n tulos sijoittui plasebon ja 25 mg:n annoksen välille. LIFMIOR oli merkitsevästi parempi kuin plasebo kaikkien ACR-kriteerien perusteella, samoin muiden kuin ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuuden mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyarvio-kysely (HAQ), johon kuului toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila, nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, tehtiin kolmen kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kontrolleihin verrattuna kaikki toimintakykyarvio-kyselyn alakohdat paranivat 3 ja 6 kuukauden kohdalla potilailla, joita hoidettiin LIFMIORilla.

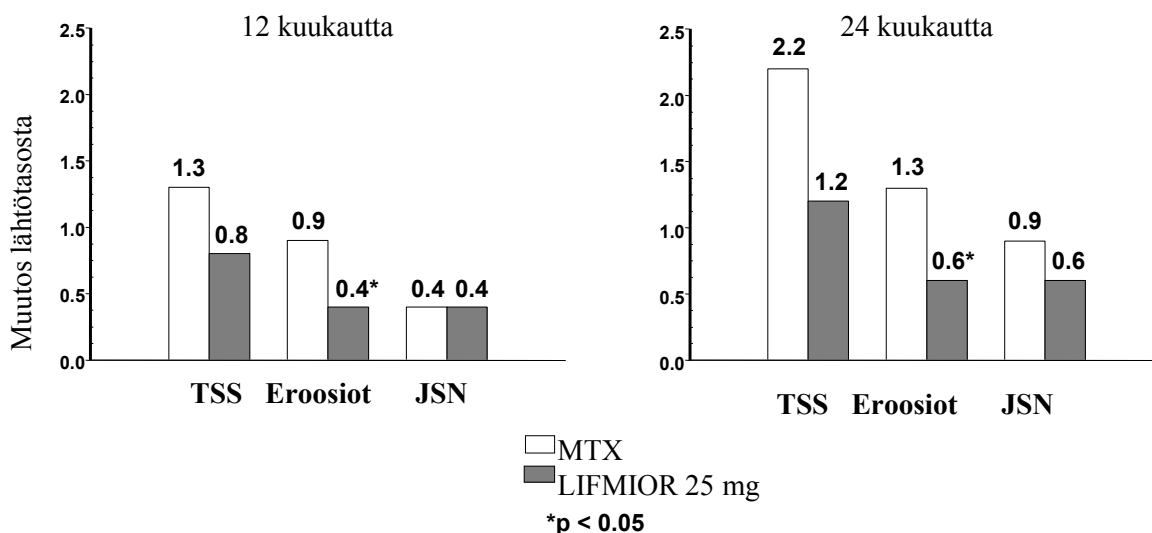
LIFMIOR-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan LIFMIOR-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu LIFMIOR-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, kun potilaita hoidettiin LIFMIORilla ilman taukoja.

LIFMIORin tehoa verrattiin metotreksaattiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa käyttämällä ensisijaisena seurattavan lopputuloksen vasteena sokkoutettua röntgenologista arviointia. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli

aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei oltu aiemmin hoidettu metotreksaatilla. LIFMIORia annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja annostusta jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, oli 25 mg LIFMIORia saaneiden potilaiden osalta samankaltaista kuin edellä selvitetyissä tutkimuksissa ja säilyi 24 kuukauden ajan. Alun perin potilailla oli kohtalainen toimintakyvyn heikentymisaste, HAQ-arvojen keskiarvo 1,4–1,5. LIFMIOR 25 mg annoksella annettu hoito sai aikaan merkittävää paranemista 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalin HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuotena.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien muutoksina (eroosioaste ja nivelraon madaltuma, JSN). Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. LIFMIOR 10 mg annoksella oli säännöllisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin LIFMIOR 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla LIFMIOR 25 mg oli merkittävästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella. Erot TSS:ssa ja JSN:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja LIFMIOR 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset näkyvät alla olevassa kuvaajassa.

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN VERTAILU POTILAILLA, JOILLA NIVELREUMA KESTÄNYT < 3 VUOTTA



Toisessa aktiivikontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja radiografista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin LIFMIORilla (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaatilla (7,5–20 mg viikoittain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitettujen LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näiden potilaiden aktiivinen nivelreuma oli kestänyt 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä oli vähintään yhden antireumaattisen lääkkeen (DMARD), muun kuin metotreksaatin, tyydyttävää heikompi vaste.

LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvojen parantuminen 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa käyttävään ryhmään (tulokset näkyvät alla olevassa taulukossa). LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

KLIINISEN TEHON TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA: LIFMIOR VS. METOTREKSAATTI VS. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN

Seurattava vaste Ajankohta	Metotreksaatti (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet^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			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikko 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

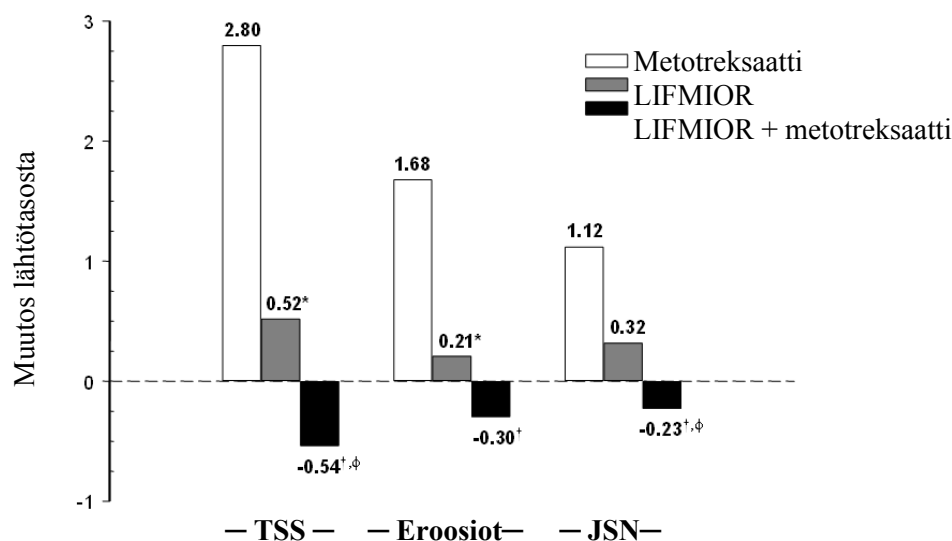
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

c: remissio määritelty DAS<1.6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Röntgenologinen progressio 12 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää LIFMIOR-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin jompaakumpaa yksittäishoitoa saaneilla röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIOR VS. METOTREKSAATTI VS. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN (TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Edelleen LIFMIOR-monoterapialla saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään.

Potilailla, jotka putosivat tutkimuksesta mistä tahansa syystä, katsottiin tapahtuneen taudin progressiota. 24 kuukauden hoidon jälkeen oli niiden potilaiden osuus, joilla ei tapahtunut taudin etenemistä (TSS-muutos $\leq 0,5$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla korkeampi (62 %) kuin LIFMIORilla yksinään (50 %) tai metotreksaatilla yksinään hoidetuilla (36 %; $p < 0,05$). Ero pelkällä LIFMIORilla tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli niiden potilaiden osuudet, joilla tauti ei edennyt, vastaavasti 78 %, 70 % ja 61 %.

LIFMIORin annostusta 50 mg (kaksi 25 mg ihonalaista injeksiota) kerran viikossa arvioitiin plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin plaseboa, 214 potilaalle 50 mg LIFMIORia kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg kahdesti viikossa. 8 viikon kohdalla molemmissa LIFMIOR-hoito-ohjelmissa nivelreumaoireisiin LIFMIORin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit olivat keskenään vertailukelpoisia. Tutkimusaineisto 16 viikon kohdalla ei osoittanut vertailukelpoisuutta (ei-inferiorinen) näiden kahden hoito-ohjelman välillä. Yhden 50 mg/ml etanersepti-injektion todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa samanaikaisesti kaksi 25 mg/ml injeksiota.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokko tutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriitti-potilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä

seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annosvastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestävään jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- ja 70 -vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

PSORIAASIARTRIITIPOTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
Psoriaasiartriittivaste	Prosenttia potilaista	
	Plasebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. plasebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs. plasebo

LIFMIORia saaneilla psoriaasiartriittipotilailla oli kliininen vaste ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. LIFMIOR oli merkittävästi plaseboa parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla mitattuna ($p < 0,001$). Vasteet olivat samanlaiset samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa ja ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksiä käyttäen. Toimintakykyindeksin arvo parantui kaikkina ajankohtina merkittävästi LIFMIORilla hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla suhteessa plaseboryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla oli suurempi LIFMIOR ryhmässä verrattuna plaseboryhmään (73 % vs 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan, LIFMIORin teho säilyi röntgenologisesti arvioituna. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

VUOSITTAINEN MUUTOS (SE) LÄHTÖTILANTEESTA ILMAISTUNA ”TOTAL SHARP SCORE” -LUKUNA

Aika	Plasebo (N = 104)	Etanersepti (N = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error

a: p = 0,0001

Kaksoissokkoperiodin aikana LIFMIOR-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty jatkui vielä pidemmän altistumisen aikana, jota kesti yhteensä 2 vuotta.

LIFMIORin tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastivat selkärankareumatyyppistä tai arthritis mutilans -tyyppistä psoriaattista artropatiaa, tutkittujen potilaiden vähäisen määrän takia. Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty LIFMIOR 50 mg kerran viikossa annostelua. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä ovat perustuneet selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

LIFMIORin tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelua plaseboon. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin LIFMIORilla. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan; yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan; keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden antireumaattista lääkitystä, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. LIFMIOR 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai plasebo annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n parantumista vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin samoja kriteereitä 50 % parantumisessa tai 70 % parantumisessa.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

SELKÄRANKAREUMAA SAIRASTAVIEN POTILAIDEN VASTEET PLASEBOKONTROLLOIDUSSA TUTKIMUKSESSA		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Plasebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. plasebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. plasebo		

LIFMIORia saaneiden selkärankareumapotilaiden osalta kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa arvioitiin kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg (annettiin kahtena 25 mg ihonalaisena injektiona) turvallisuutta ja tehoa verrattuna kahdesti viikossa annosteltuun LIFMIOR 25 mg. Tähän kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Kerran viikossa annostellun LIFMIOR 50 mg turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset kuin LIFMIOR 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta LIFMIORin tehoa arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky ≥ 2 tulehduskipulääkkeelle (NSAID). Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa tai plaseboa 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemista vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että puuttuvassa kriteerissä ei tapahtunut huononemista. Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat LIFMIORia 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdus lähtötilanteessa sekä viikolla 12.

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste plasebokontrolloidussa tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Plasebo N = 106–109*	LIFMIOR N = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot LIFMIORia ja plaseboa verrattaessa.

LIFMIORia saavilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 LIFMIORilla hoidetuilla potilailla ($n = 95$) ja 0,8 plasebolla hoidetuilla potilailla ($n = 105$) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla LIFMIORilla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 ($n = 153$) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 ($n = 154$).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi LIFMIORilla kuin plasebolla suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (BASFI eli Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

LIFMIORia saavien potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla), ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukailun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

LIFMIORia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joille vastetta ei saatu, määritellään riittämättömänä vasteena (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai hoidon aikaisena taudin pahenemisena. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään kullekin kolmelle mainitulle systeemihoidolle voitiin arvioida.

LIFMIORin tehokkuutta muihin systeemihoitoihin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoidoille) ei ole arvioitu tutkimuksissa, jotka vertaavat LIFMIORia muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin. Sen sijaan LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena tarkoituksena kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden määrä, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI-indeksiin 75 (vähintään 75 % parannus psoriaasialueen ja vaikeusaste–indeksi-pisteytyksen lähtötasosta).

Ensimmäinen tutkimus oli faasi II -tutkimus potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan LIFMIORia 25 mg ($n = 57$) tai plaseboa ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Toisessa tutkimuksessa seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilailla piti olla PASI (Psoriaasialue ja

vaikeusasteindeksi) indeksi vähintään 10 mittausajankohtana. LIFMIORia annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana potilaat saivat plaseboa tai yhtä edellä mainituista kolmesta LIFMIOR-annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen, potilaat, jotka olivat plaseboryhmässä aloittivat sokkoutetun LIFMIOR-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Kolmannessa tutkimuksessa seurattiin 583 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat joko 25 mg tai 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa toiset 24 viikkoa.

Neljännessä tutkimuksessa seurattiin 142 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa ja kolmannessa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg LIFMIORia kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 LIFMIORilla hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75, kun taas plasebo-ryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset näkyvät alla.

PSORIAASIPOTILAIDEN VASTEET TUTKIMUKSISSA 2, 3 JA 4

Vaste (%)	-----Tutkimus 2-----				-----Tutkimus 3-----				-----Tutkimus 4-----		
	Plasebo n = 166 vk 12	-----LIFMIOR-----		Plasebo n = 193 vk 12	----LIFMIOR---		Plasebo n = 46 vk 12	----LIFMIOR---			
		25 mg kaksi kertaa viikossa n = 162 vk 12	50 mg kaksi kertaa viikossa n = 164 vk 24a		25 mg kaksi kertaa viikossa n = 196 vk 12	50 mg kaksi kertaa viikossa n = 196 vk 12		50 mg kerran viikossa n = 96 vk 12	50 mg kerran viikossa n = 90 vk 24a		
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 , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ plaseboon verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua plaseboon, koska alkuperäinen plaseboryhmä sai LIFMIOR-hoitoa 25 mg kaksi kertaa viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

LIFMIORia saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) plaseboon verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimuksessa 2 suoritettiin myös ajanjakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion (PASI \geq 150 % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin rebound-aktivoitumista tai

psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat LIFMIOR-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin hajautettu saamaan LIFMIORia 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikon 36 loppuun saakka.

Neljännessä tutkimuksessa LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan, ja viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 %.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa LIFMIORia annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet pysyivät samoina ja turvallisuus samanarvoisena kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

LIFMIOR-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutralisoivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei näytä olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla, ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4.8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa lisääntyi niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, ajan kuluessa odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointijakohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) LIFMIORia. Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan LIFMIOR-hoitoa tai saamaan plaseboa neljä kuukautta ja arvioitiin taudin pahenemista. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja

potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat $\geq 30\%$ paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja $\geq 30\%$ paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas plaseboa saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$).

Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää LIFMIORia saaneilla potilailla ja 28 päivää plaseboa saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä LIFMIORia saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännän kuukauden välisenä aikana, mutta plaseboa saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Mainitun tutkimuksen pediatriisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät LIFMIOR-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat mainitun tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

LIFMIOR-monoterapian ($n = 103$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmän ($n = 294$) ja metotreksaattimonoterapian ($n=197$) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin potilailla, jotka saivat etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (3,8 versus 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 potilasta iältään 2–4-vuotiaita, 23 potilasta 5–11-vuotiaita ja 22 potilasta 12–17-vuotiaita), ensesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg LIFMIOR-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu LIFMIOR-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa LIFMIOR-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty LIFMIORin suositusannoksen käytön lopettamisen tai pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 211 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta (4–17-vuotiaat). Keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasia määriteltiin sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 . Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg) tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useammalla potilaalla, joka oli satunnaistettu LIFMIORille, oli parempi vaste (PASI 75) kuin niillä potilailla, jotka olivat satunnaistettu plasebolle.

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten lopputulos 12 viikon kohdalla

	LIFMIOR 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Plasebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna plaseboon

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana todetut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu plasebolle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu LIFMIORille. Jatkohoidolla vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg LIFMIORin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus LIFMIORista oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg LIFMIORia ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) luvut olivat vastaavasti 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa kaksi 25 mg:n injektiota samanaikaisesti.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kerran viikossa annostellulla 50 mg LIFMIORilla (n = 154) ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kahdesti viikossa annostellulla 25 mg LIFMIORilla (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspotentiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla

todettu 0,11 l/h. Lisäksi, LIFMIORin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan tällä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiaiden arviot.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg LIFMIORia kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

LIFMIORin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. LIFMIOR katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisuustutkimuksia sekä fertiiliteettiä ja postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja ei LIFMIORilla tehty, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

LIFMIOR ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä ja rotilla kun 2000 mg/kg oli annettu ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. LIFMIOR ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla kun niille oli annettu kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan

ihonalaisesti annos (15 mg/kg). Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Natriumkloridi
L-arginiinihydrokloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2°C – 8°C.
Ei saa jäätyä.

LIFMIOR voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Pidä esitötetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Esitötetty kynä (MYCLIC) sisältää LIFMIOR esitötetyn ruiskun. Kynässä oleva ruisku on valmistettu kirkaasta tyypin I lasista, jossa on 27 gaugen ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä. Esitötetyn kynän neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia). Katso kohta 4.4.

Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 LIFMIOR-esitötettyä kynää sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

LIFMIOR kertakäyttöinen esitötetty kynä tulee olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä 15–30 minuuttia). Neulansuojusta ei saa poistaa esitötetyn kynän lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Tarkastusikkunasta katsoen liuoksen tulee olla kirkaasta tai hieman opaalinhoitoista, ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”LIFMIORin pistäminen esitötetyllä MYCLIC-kynällä”.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/011
EU/1/16/1165/012
EU/1/16/1165/013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 13. helmikuuta 2017
Viimeisin uudistamispäivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 10 mg etanerseptiä. Käyttövalmis liuos sisältää 10 mg/ml etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäkspressiojärjestelmässä. Etanersepti on geneettisesti valmistettu kimeerinen kahden proteiinin yhdiste, joka tuotetaan fuusioimalla ihmisen tuumorinekroosifaktorin reseptori-2:n (TNFR2/p75) solunulkoisen ligandia sitova kohta ihmisen IgG1-immunoglobuliinin Fc-osaan. Tässä Fc-osassa on sarana sekä CH₂- ja CH₃-osat, mutta ei IgG1:n CH₁-osaa. Etanersepti käsittää 934 aminohappoa, ja sen molekyylipaino on noin 150 kilodaltonia. Etanerseptin spesifinen aktiivisuus on 1,7 x 10⁶ yks./mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen. Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

LIFMIORia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

LIFMIOR-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata juveniilin idiopaattisen artriitin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan turvallisuuskortti.

Annostus

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

10 mg:n vahvuus on tarkoitettu lapsille, joiden annos on 10 mg tai vähemmän. Jokaisesta LIFMIOR 10 mg:n injektio-pullosta tulee ottaa annos vain yhdellä kerralla yhdelle potilaalle ja loput tulee hävittää.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) annosteltuna kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos LIFMIOR-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

LIFMIORille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

LIFMIORia annetaan ihonalaisena injektiona. LIFMIOR-kuiva-aine liuotetaan 1 ml:aan liuotinta ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja käyttövalmiin LIFMIOR-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

LIFMIOR-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooninen infektio tai paikallisia infektoita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektiotilastus tulee arvioida ennen LIFMIOR-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että LIFMIORin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienien, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnustettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektiotilastus arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion LIFMIOR-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. LIFMIORin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan LIFMIORin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektiolle altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (l. latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille tulee tehdä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitestit ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaan turvallisuuskorttiin. Väriä negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, LIFMIOR-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (l. latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa LIFMIOR-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku / kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) LIFMIOR-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidon, kuten LIFMIOR-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos LIFMIOR-hoito annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-

hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa LIFMIOR-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoido.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen LIFMIOR-hoidon aikana. LIFMIORia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän LIFMIORin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten LIFMIORin käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

LIFMIORin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, LIFMIOR-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten LIFMIOR-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa LIFMIOR-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, LIFMIOR-hoito tulee keskeyttää ja *zoster*-immunoglobuliinestohoittoa tulee harkita.

LIFMIOR-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja plaseboa saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle,

jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten LIFMIORilla, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosityövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosityöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten LIFMIOR) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosityöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosityöpätapausten lisääntyneen LIFMIORilla hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti LIFMIORin kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista LIFMIORia saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentti pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat LIFMIORia saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet LIFMIORia. Tämän tuloksen kliininen merkitsevyys on tuntematon.

Autovasta-ainemuodostus

LIFMIOR-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä LIFMIORilla hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvota hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy LIFMIORin käytön aikana verenkuvan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvan muutokset vahvistuvat todeksi, LIFMIORin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

LIFMIORilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka LIFMIORilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosipotilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-, mukaan lukien neurologista, arviota suositellaan määrättäessä LIFMIORia potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. LIFMIORin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa LIFMIORia ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. LIFMIORin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden sairautta muuntavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

LIFMIORin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä LIFMIORia kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on LIFMIORia käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat LIFMIORin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa LIFMIORia saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Faasin II randomisoidussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa hoidettiin joko LIFMIORilla tai plasebolla 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta. LIFMIOR ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen LIFMIORia ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään LIFMIORia alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai LIFMIORia standardihoidon lisäksi (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, LIFMIORia ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on LIFMIOR-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

LIFMIORilla tehdyissä faasi 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla LIFMIORia saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuositusten mukaisesti ajan tasalle ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) potilailla ja uveitti, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia (JIA).

LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on raportoitu tulehduksellista suolistosairautta sekä uveittia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

LIFMIORilla ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää LIFMIORia tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi, metotreksaattilääkityillä aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin LIFMIORia ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä LIFMIORilla hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). LIFMIORin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja LIFMIORin samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, jotka saivat ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia, johon lisättiin myös LIFMIOR, vertailuryhmässä olevilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevä lasku valkoisten verisolujen keskiarvomäärässä verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää LIFMIORia tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitsevyyttä ei tunneta. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa LIFMIORia glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo LIFMIOR-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille (n = 370) tai muille TNF-

antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleen syntymisen, ennen aikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkkeille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennen aikaiselle synnytykselle, kuolleen syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan, ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu LIFMIORilla raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen LIFMIOR-annoksen jälkeen.

Imetys

Ihonalaisesti annettuna etanerseptin on raportoitu erittyvän rintamaitoon. Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Koska immunoglobuliinit monien lääkkeiden tavoin voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko LIFMIOR-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleensä haittatapahtumat olivat juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla sekä esiintyvyydeltään että tyypiltään samanlaisia kuin aikuisilla. (ks. alla, Haittavaikutukset aikuisilla). Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisiin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet infektiot juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) olivat yleensä lieviä ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaat) esiintyi infektio kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus).

Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste oli samanlainen 58:lla potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut esiintyneet haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin LIFMIOR-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden LIFMIOR-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta ja uveiittia potilailla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia, mukaan lukien hyvin pieni joukko tapauksia, joissa oireet palasivat, kun lääkkeen anto aloitettiin uudelleen (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, jossa oli 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Aikuiset

Haittavaikutukset aikuisilla

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

LIFMIORilla on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten LIFMIOR, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä LIFMIORilla hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. LIFMIORin käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko-, iho- ja imusolmuke-syöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoitukseen on sisällynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. LIFMIORin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmaantuneet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinsysteemikohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska kliinisten tutkimusten tiedot eivät riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio) *		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sieni-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottinen ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuiset kasvaimet (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä) [†]
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto				Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barré-oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot*	Autoimmuunihepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyssvaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen häirtavaikutusten kuvaus alla.

† katso lisätietoja kohdan 4.8 alussa olevan alaotsikon alta; ”Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4 114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa LIFMIORilla enimmillään noin 6 vuotta, mukaan lukien 231 potilasta, joita hoidettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä kahden vuoden ajan kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 LIFMIORilla hoidettua psoriaasiartriittpotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia LIFMIORilla hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2 711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin LIFMIORilla, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416 LIFMIORia saaneella nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Plaseboon verrattuna LIFMIOR-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei LIFMIOR-ryhmissä hoidettu, ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % plasebolla hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektiota) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektiota havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin LIFMIORilla enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, *herpes zoster*, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko LIFMIORilla tai metotreksaatilla tai LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektiota esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa LIFMIORilla hoidettujen ja plaseboa saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektiota olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektiota on ilmoitettu LIFMIORin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin kuuluvat bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä LIFMIOR-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). LIFMIOR-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

LIFMIORin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektiota, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten protosooi-), virusperäisiä (kuten *herpes zoster*), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat LIFMIORia. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. LIFMIORin myyntiluvallisen käytön aikana maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä LIFMIOR-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin plaseboa saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % LIFMIOR-ryhmässä ja 4 % plaseboryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % LIFMIOR-ryhmässä eikä yhtään plaseboryhmässä). Niiden LIFMIOR-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin plaseboryhmässä. Pitkäaikaisen LIFMIOR-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumafaktori positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskeissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti LIFMIORilla ja anakinralla, havaittiin vakavien infektioiden suurempi esiintyvyys kuin pelkällä LIFMIOR-hoidolla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000 / \text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot”

esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Katso Turvallisuusprofiilin yhteenveto, yllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas annosteli vahingossa itse virheellisesti 62 mg LIFMIORia ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. LIFMIORille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa, tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa, nivelissä tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida TNF:n indusoimien tai säätelemien muiden “downstream”-molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tämä osa esittää tuloksia kolmesta juveniili idiopaattinen artriittitutkimuksesta, yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, ja neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyypistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia (< 0,2 mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) LIFMIORia. Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan LIFMIOR-hoitoa tai saamaan plaseboa neljä kuukautta ja arvioitiin taudin pahenemista. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas plaseboa saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$).

Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää LIFMIORia saaneilla potilailla ja 28 päivää plaseboa saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä LIFMIORia saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta plaseboa saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Mainitun tutkimuksen pediatrisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät LIFMIOR-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat mainitun tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

LIFMIOR-monoterapian ($n = 103$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmän ($n = 294$) ja metotreksaatti-monoterapian ($n = 197$) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin potilailla, jotka saivat etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (3,8 versus 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 potilasta iältään 2–4-vuotiaita, 23 potilasta 5–11-vuotiaita ja 22 potilasta 12–

17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg LIFMIOR-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilini idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu LIFMIOR-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa LIFMIOR-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty LIFMIORin suositusannoksen käytön lopettamisen tai pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 211 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta (4–17-vuotiaat). Keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasi määriteltiin sPGA \geq 3, BSA \geq 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI \geq 12. Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg) tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useammalla potilaalla, joka oli satunnaistettu LIFMIORille, oli parempi vaste (PASI 75) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu plasebolle.

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten lopputulos 12 viikon kohdalla

	LIFMIOR 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Plasebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. p < 0,0001 verrattuna plaseboon

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg LIFMIORia (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana todetut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu plasebolle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu LIFMIORille. Jatkohoidolla vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg LIFMIORin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus LIFMIORista oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

Aikuiset nivelreumapotilaat

LIFMIORin tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) eivät olleet tehonneet. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg LIFMIORia tai plaseboa ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistaan prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20- ja 50 -vasteet olivat suuremmat LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: LIFMIOR 62 % ja 59 %, plasebo 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: LIFMIOR 41 % ja 40 %, plasebo 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. plasebo kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20- että ACR 50 -vasteiden osalta).

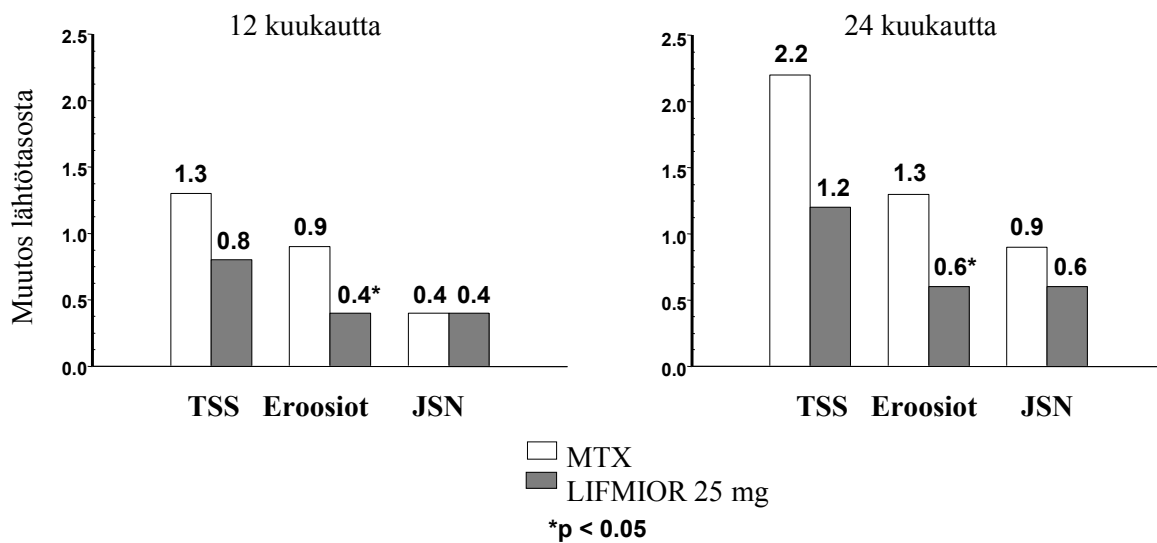
Noin 15 % LIFMIORia saavista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla kun vastaava luku plaseboryhmässä oli alle 5 %. LIFMIOR-hoitoa saaville potilaille kliininen vaste ilmaantui yleensä 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja se tapahtui lähes aina kolmen kuukauden sisällä. Annosvaste todettiin: 10 mg:n tulos sijoittui plasebon ja 25 mg:n annoksen välille. LIFMIOR oli merkitsevästi parempi kuin plasebo kaikkien ACR-kriteerien perusteella, samoin muiden kuin ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuuden mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyarvio-kysely (HAQ), johon kuului toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykinen terveys, yleinen terveydentila, nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, tehtiin kolmen kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kontrolleihin verrattuna kaikki toimintakykyarvio-kyselyn alakohdat paranivat 3 ja 6 kuukauden kohdalla potilailla, joita hoidettiin LIFMIORilla.

LIFMIOR-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan LIFMIOR-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu LIFMIOR-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, kun potilaita hoidettiin LIFMIORilla ilman taukoja.

LIFMIORin tehoa verrattiin metotreksaattiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa käyttämällä ensisijaisena seurattavan lopputuloksen vasteena sokkoutettua röntgenologista arviointia. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei oltu aiemmin hoidettu metotreksaattilla. LIFMIORia annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja annostusta jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, oli 25 mg LIFMIORia saaneiden potilaiden osalta samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja säilyi 24 kuukauden ajan. Alun perin potilailla oli kohtalainen toimintakyvyn heikentymisaste, HAQ-arvojen keskiarvo 1,4–1,5. LIFMIOR 25 mg annoksella annettu hoito sai aikaan merkittävää paranemista 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalin HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuotena.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien muutoksina (eroosioaste ja nivelraon madaltuma, JSN). Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. LIFMIOR 10 mg annoksella oli säännöllisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin LIFMIOR 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla LIFMIOR 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella. Erot TSS:ssa ja JSN:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja LIFMIOR 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset näkyvät alla olevassa kuvaajassa.

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN VERTAILU POTILAILLA, JOILLA NIVELREUMA KESTÄNYT < 3 VUOTTA



Toisessa aktiivikontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja radiografista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin LIFMIORilla (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaatilla (7,5–20 mg viikoittain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitettujen LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näiden potilaiden aktiivinen nivelreuma oli kestänyt 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä oli vähintään yhden antireumaattisen lääkkeen (DMARD), muun kuin metotreksaatin, tyydyttävää heikompi vaste.

LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvojen parantuminen 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa käyttävään ryhmään (tulokset näkyvät alla olevassa taulukossa). LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

KLIINISEN TEHON TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA: LIFMIOR VS. METOTREKSAATTI VS. LIFMIORIN JA METOTREKSAATTIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN

Seurattava vaste Ajankohta	Metotreksaatti (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet^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			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikko 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

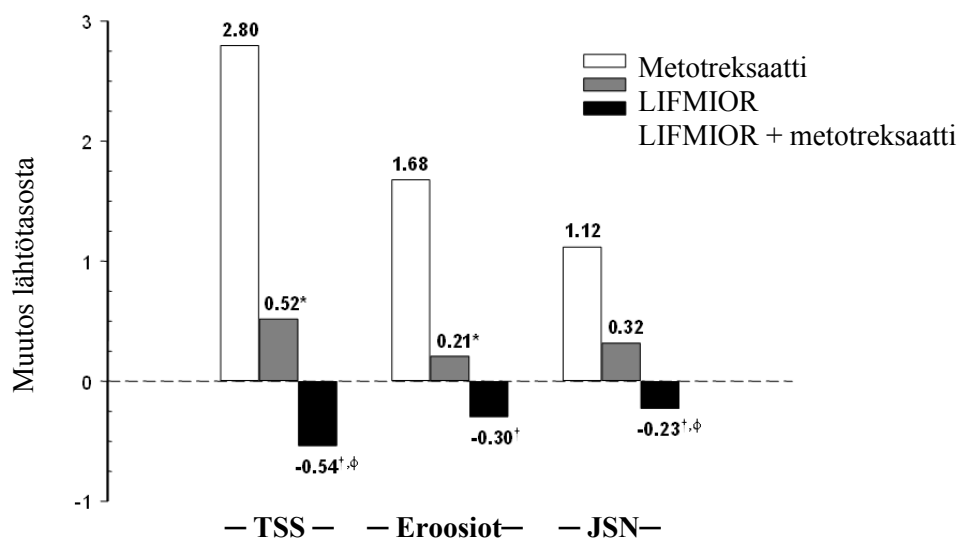
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

c: remissio määritelty DAS<1.6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Röntgenologinen progressio 12 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää LIFMIOR-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin jompaakumpaa yksittäishoitoa saaneilla röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

RÖNTGENOLOGINEN PROGRESSIO: LIFMIOR vs. METOTREKSAATTI vs. LIFMIORIN JA METOTREKSAATIN YHDISTELMÄ POTILAILLA, JOIDEN NIVELREUMA KESTÄNYT 6 KUUKAUDESTA 20 VUOTEEN (TULOKSET 12 KUUKAUDEN KOHDALLA)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa LIFMIOR + metotreksaatti vs. LIFMIOR

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna LIFMIORin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Edelleen LIFMIOR-monoterapialla saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään.

Potilailla, jotka putosivat tutkimuksesta mistä tahansa syystä, katsottiin tapahtuneen taudin progressiota. 24 kuukauden hoidon jälkeen oli niiden potilaiden osuus, joilla ei tapahtunut taudin etenemistä (TSS-muutos $\leq 0,5$), LIFMIORin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla korkeampi (62 %) kuin LIFMIORilla yksinään (50 %) tai metotreksaatilla yksinään hoidetuilla (36 %; $p < 0,05$). Ero pelkällä LIFMIORilla tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli niiden potilaiden osuudet, joilla tauti ei edennyt, vastaavasti 78 %, 70 % ja 61 %.

LIFMIORin annostusta 50 mg (kaksi 25 mg ihonalaista injeksiota) kerran viikossa arvioitiin plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin plaseboa, 214 potilaalle 50 mg LIFMIORia kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg kahdesti viikossa. 8 viikon kohdalla molemmissa LIFMIOR-hoito-ohjelmissa nivelreumaoireisiin LIFMIORin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit olivat keskenään vertailukelpoisia. Tutkimusaineisto 16 viikon kohdalla ei osoittanut vertailukelpoisuutta (ei-inferiorinen) näiden kahden hoito-ohjelman välillä.

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

LIFMIORia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joille vastetta ei saatu, määritellään riittämättömänä vasteena (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai hoidon aikaisena taudin pahenemisena. Näille potilaille annettiin systeemihoidoa riittävällä

annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään kullekin kolmelle mainitulle systeemihoidolle voitiin arvioida.

LIFMIORin tehokkuutta muihin systeemihoidoihin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoidoille) ei ole arvioitu tutkimuksissa, jotka vertaavat LIFMIORia muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin. Sen sijaan, LIFMIORin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena tarkoituksena kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden määrä, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI-indeksi 75 (vähintään 75 % parannus psoriaasialueen ja vaikeusaste-indeksi-pisteytyksen lähtötasosta).

Ensimmäinen tutkimus oli faasi II -tutkimus potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan LIFMIORia 25 mg (n = 57) tai plaseboa (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Toisessa tutkimuksessa seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilailla piti olla PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) indeksi vähintään 10 mittausajankohtana. LIFMIORia annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana potilaat saivat plaseboa tai yhtä edellä mainituista kolmesta LIFMIOR-annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen, potilaat, jotka olivat plaseboryhmässä aloittivat sokkoutetun LIFMIOR-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Kolmannessa tutkimuksessa seurattiin 583 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat joko 25 mg tai 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg LIFMIORia kahdesti viikossa toiset 24 viikkoa.

Neljännessä tutkimuksessa seurattiin 142 potilasta samoilla kriteereillä kuin toisessa ja kolmannessa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg LIFMIORia tai plaseboa kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg LIFMIORia kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 LIFMIORilla hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75, kun taas plasebo-ryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset näkyvät alla.

PSORIAASIPOTILAIEN VASTEET TUTKIMUKSISSA 2, 3 JA 4

Vaste (%)	Tutkimus 2				Tutkimus 3				Tutkimus 4		
	Plasebo n = 166 vk 12	-----LIFMIOR----- 25 mg kaksi kertaa viikossa		50 mg kaksi kertaa viikossa		Plasebo n = 193 vk 12	----LIFMIOR---- 25 mg kaksi kertaa viikossa		50 mg kaksi kertaa viikossa		
----- ---		n = 162 vk 12	n = 162 vk 24a	n = 164 vk 12	n = 164 vk 24a		n = 196 vk 12	n = 196 vk 12	Plasebo n = 46 vk 12	50 mg kerran viikossa n = 96 vk 12	50 mg kerran viikossa n = 90 vk 24a
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 , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 plaseboon verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua plaseboon, koska alkuperäinen plaseboryhmä sai LIFMIOR-hoitoa 25 mg kaksi kertaa viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

LIFMIORia saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) plaseboon verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimuksessa 2 suoritettiin myös ajanjakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion (PASI ≥ 150 % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin rebound-aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävaihtokuituksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat LIFMIOR-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin hajautettu saamaan LIFMIORia 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 vaste parani koko ajan viikolta 12 viikon 36 loppuun saakka.

Neljännessä tutkimuksessa, LIFMIORilla hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai plaseboa (2 %) (p < 0,0001). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat LIFMIORia 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan, ja viikolla 24 PASI 75 vasteen saavutti 71 %.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa LIFMIORia annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet pysyivät samoina ja turvallisuus samanarvoisena kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

LIFMIOR-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutralisoivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei näytä olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla, ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa lisääntyi niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, ajan kuluessa odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

LIFMIORilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg LIFMIORia kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

Aikuiset

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg LIFMIORia ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n=21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n=16) luvut olivat vastaavasti 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa kaksi 25 mg:n injektiota samanaikaisesti.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyysissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kerran viikossa annostellulla 50 mg LIFMIORilla (n=154) ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kahdesti viikossa annostellulla 25 mg LIFMIORilla (n=148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi LIFMIORin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan tällä annosalueella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

LIFMIORin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. LIFMIOR katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisuustutkimuksia sekä fertiiliteettiä ja postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja ei LIFMIORilla tehty, koska sille kehittyy neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

LIFMIOR ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä ja rotilla kun 2000 mg/kg oli annettu ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. LIFMIOR ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla kun niille oli annettu kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan ihonalaisesti annos (15 mg/kg). Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)

Sakkarooosi

Trometamoli

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi tehty tuote tulee käyttää välittömästi mikrobiologisista syistä. Käyttövalmiin tuotteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 6 tuntia alle 25 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2 °C – 8 °C. Ei saa jäätyä.

LIFMIOR voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen injektiopullo (4 ml, tyyppin I lasia), jossa kumitulppa, alumiinikapseli ja muovinen repäisykorkki. LIFMIOR toimitetaan varustettuna esitäytetyillä ruiskuilla, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskut ovat tyyppin I lasia.

Pakkauksessa on 4 LIFMIOR-injektiopulloa sekä 4 esitäytettyä liuotinruiskua, 4 neulaa, 4 injektiopullon liitinosaa (adapteria) ja 8 alkoholipyyhettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

LIFMIOR valmistetaan käyttöä varten lisäämällä 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ennen lääkkeen antoa. LIFMIOR annetaan ihonalaisena injektiona. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Valkoista vaahtoa voi jäädä hiukan injektiopulloon - tämä on normaalia. LIFMIORia ei pidä käyttää, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Jos näin on, aloita alusta käyttäen uutta LIFMIOR injektiopulloa.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja käyttövalmiin LIFMIOR-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 13. helmikuuta 2017

Viimeisin uudistamispäivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Saksa

Wyeth Medical Ireland
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Iso-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija laatii koulutuspaketin ja hyväksyttää kunkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisilla ennen lanseerausta. Koulutuspaketti on tarkoitettu kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka voivat määrätä valmistetta. Koulutuspaketti sisältää ohjeet esitetytyn kynän oikeasta ja turvallisesta käytöstä sekä potilaalle annettavan turvallisuuskortin.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutuspaketissa tulee olla:

- esitetytyn kynän turvallisen potilaskäytön koulutusopas
- demokynä ilman neulaa
- potilaalle annettavia käyttöohjemateriaaleja

Turvallisuuskortissa tulee olla tieto:

- opportunisti-infektioiden ja tuberkuloosin riskistä
- sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan riskistä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – EU/1/16/1165/002-004

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen LIFMIOR injektiopullo sisältää 25 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

LIFMIORin muut aineet ovat:

Kuiva-aine: Mannitoli, sakkaroosi ja trometamoli.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

4 injektiopulloa kuiva-ainetta
4 esitäytettyä 1 ml:n liuotinruiskua
4 injektioneulaa, ruostumatonta terästä
4 injektiopullon liitinosaa (adapteria)
8 alkoholipyyhettä

8 injektiopulloa kuiva-ainetta
8 esitäytettyä 1 ml:n liuotinruiskua
8 injektioneulaa, ruostumatonta terästä
8 injektiopullon liitinosaa (adapteria)
16 alkoholipyyhettä

24 injektiopulloa kuiva-ainetta
24 esitäytettyä 1 ml:n liuotinruiskua
24 injektioneulaa, ruostumatonta terästä
24 injektiopullon liitinosaa (adapteria)
48 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoiset säilytysohjeet.

On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti liuoksen valmistamisen jälkeen (6 tunnin kuluessa).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

LIFMIOR 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETIN MERKINNÄT – EU/1/16/1165/002-004

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
etanersepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTORUISKUN ETIKETIN MERKINNÄT – EU/1/16/1165/002-004**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR liuotin
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – (25 mg:n esitötetty ruisku) – EU/1/16/1165/005-007

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIFMIOR 25 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty LIFMIOR-ruisku sisältää 25 mg etanerseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

LIFMIORin muut aineet ovat:
Sakkarosi, natriumkloridi, L-arginiinihydrokloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti,
dinatriumfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

4 esitötettyä ruiskua
4 alkoholipyyhettä

8 esitötettyä ruiskua
8 alkoholipyyhettä

24 esitötettyä ruiskua
24 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Ohjeet pistosta varten:
Pistä liuos vasta sen lämmentyä huoneenlämpöiseksi (15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen).
Pistä liuos ihoon 45–90 asteen kulmassa ja injisoi hitaasti (5–10 sekunnin ajan).

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoiset säilytysohjeet.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LIFMIOR 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETIN MERKINNÄT – (25 mg:n esitäytetty ruisku) –
EU/1/16/1165/005-007**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR 25 mg injektio
etanersepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – (50 mg esitötetty ruisku) – EU/1/16/1165/008-010****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty LIFMIOR-ruisku sisältää 50 mg etanerseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

LIFMIORin muut aineet ovat:
Sakkarosi, natriumkloridi, L-arginiinihydrokloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti,
dinatriumfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

2 esitötettyä ruiskua
2 alkoholipyyhettä

4 esitötettyä ruiskua
4 alkoholipyyhettä

12 esitötettyä ruiskua
12 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Ohjeet pistosta varten:
Pistä liuos vasta sen lämmentyä huoneenlämpöiseksi (15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen).
Pistä liuos ihoon 45–90 asteen kulmassa ja injisoi hitaasti (5–10 sekunnin ajan).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoiset säilytysohjeet.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LIFMIOR 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETIN MERKINNÄT – (50 mg esitäytetty ruisku) –
EU/1/16/1165/008-010

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR 50 mg injektio
etanersepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – (50 mg:n esitötetty kynä) – EU/1/16/1165/011-013****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä

etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty LIFMIOR-kynä sisältää 50 mg etanerseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

LIFMIORin muut aineet ovat:

Sakkarosi, natriumkloridi, L-arginiinihydrokloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä (MYCLIC)

2 MYCLIC esitötettyä kynää

2 alkoholipyyhettä

4 MYCLIC esitötettyä kynää

4 alkoholipyyhettä

12 MYCLIC esitötettyä kynää

12 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Ohjeet pistosta varten:

Pistä liuos vasta sen lämmentyä huoneenlämpöiseksi (15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoiset säilytysohjeet.

Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/011
EU/1/16/1165/012
EU/1/16/1165/013

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LIFMIOR 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETIN MERKINNÄT – (50 mg esitäytetty kynä) –
EU/1/16/1165/011-013

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
etanersepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/1 ml

6. MUUTA

MYCLIC esitäytetty kynä

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – (lasten lääkkeeksi) – EU/1/16/1165/001****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIFMIOR 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen LIFMIOR injektiopullo sisältää 10 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

LIFMIORin muut aineet ovat:
Kuiva-aine: Mannitoli, sakkaroosi ja trometamoli.
Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

4 injektiopulloa kuiva-ainetta
4 esitäytettyä 1 ml:n liuotinruiskua
4 injektioneulaa, ruostumatonta terästä
4 injektiopullon liitinosaa (adapteria)
8 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

10 mg:n vahvuus on tarkoitettu lapsille, joiden annos on 10 mg tai vähemmän. Noudata lääkärin antamia ohjeita.

Jokaisesta injektiopullostsa tulee ottaa annos vain yhdellä kerralla ja yhdelle potilaalle ja loput tulee hävittää.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoiset säilytysohjeet.

On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti liuoksen valmistamisen jälkeen (6 tunnin kuluessa).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1165/001

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LIFMIOR 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETIN MERKINNÄT – (lasten lääkkeeksi) – EU/1/16/1165/001

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR 10 mg injektiokuiva-aine liuosta varten
etanersepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTORUISKUN ETIKETIN MERKINNÄT – (lasten lääkkeeksi) – EU/1/16/1165/001**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIFMIOR liuotin
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LIFMIOR 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten etanersepti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämän pakkausselosteen molemmat puolet huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaan turvallisuuskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen LIFMIOR-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

Tiedot on jaettu tässä pakkausselosteessa seitsemään alaryhmään seuraavasti:

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia
3. Miten LIFMIORia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIFMIORin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi (katso toinen puoli)

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään

LIFMIOR on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän tulehdusta aiheuttavan toisen proteiinin vaikutuksen. LIFMIOR vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) LIFMIORia käytetään keskivaikean tai vaikean **nivelreuman**, **nivelpsoriaasin**, vaikean **aksiaalisen spondylartriitin**, mukaan lukien **selkärankareuma**, ja keskivaikean tai vaikean **psoriasiksen** hoitoon. LIFMIORia käytetään näissä tapauksissa yleensä, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa LIFMIORia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä LIFMIOR voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, LIFMIOR voi parantaa selviytymistäsi normaaleista päivän aktiviteeteista. Potilailla, joilla on symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta (kätet, ranteet ja jalat), LIFMIOR voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

LIFMIOR-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyyppeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan psoriaasiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia

Älä käytä LIFMIORia

- jos sinä olet tai hoidettava lapsi on allerginen etanerseptille tai LIFMIORin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu vakava verenmyrkytys tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla tai lapsella on jokin infektio. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LIFMIORia.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata sinun tai lapsen LIFMIOR-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata sinua/lasta tulehdusten varalta LIFMIOR-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloositapauksia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot, ja sinulle saatetaan myös tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliinitesti. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaan turvallisuuskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsellasi on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.

- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on koskaan aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. LIFMIOR-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa LIFMIORin käyttö.
- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla/lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata LIFMIOR-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista; toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa tai kalpeutta. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkinä mahdollisesta hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia LIFMIORin käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmäsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multippeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko LIFMIOR sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sillä LIFMIORia tulee tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä ennen kuin sinulle annetaan LIFMIORia. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan LIFMIORilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut LIFMIORilla tai muulla vastaavalla tavalla vaikuttavalla lääkkeellä hoidetut lapset ja nuoret ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset johtivat kuolemaan. LIFMIOR-hoidon aikana on raportoitu ihosyöpätapauksia. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyi mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle LIFMIORin käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Alkoholin käyttö:** LIFMIORia ei tule käyttää liialliseen alkoholin käyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholin käyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee tarvitsetko/tarvitseeke lapsi vähemmän diabeteslääkettä LIFMIOR-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista, lasten tulee olla rokotettuja rokotusohjelman mukaisesti ennen LIFMIORin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa LIFMIORin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.
- **Tulehduksellinen suolistosairaus:** LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalla ilmeni tulehduksellinen suolistosairaus. Kerro lääkärille, jos lapsella ilmenee vatsakrampeja ja -kipua, ripulia, painon laskua tai verta ulosteissa.

LIFMIOR-valmistetta ei yleensä saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden lasten entesiittiin liittyvän niveltulehduksen tai alle 12-vuotiaiden lasten nivelpsoriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden lasten psoriaasin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja LIFMIOR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (esim. anakinraa, abataseptia tai sulfasalatsiinia), myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. LIFMIORia ei saa käyttää anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen. Jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa.

Jos sait LIFMIORia raskauden aikana, vauvallasi voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräässä tutkimuksessa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana LIFMIORia käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet LIFMIORia tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut LIFMIORia raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille LIFMIORin raskaudenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta (lisätietoja on kohdassa 2, ”Rokotteet”).

LIFMIOR-hoidon aikana ei saa imettää, sillä LIFMIOR erittyy äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIFMIORin käytön ei oleteta vaikuttavan kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita.

3. Miten LIFMIORia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että LIFMIORin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Annostus aikuisille (18-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suositteltu annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle. Lääkäri voi kuitenkin muuttaa LIFMIOR-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suositteltu annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä LIFMIORia ja miten hoitoa jatketaan. Jos LIFMIORilla ei saada vaikutusta 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa lopettaa lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostus riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri neuvoo tarkasti miten sinun tulee valmistaa ja mitata sopiva annos.

LIFMIOR-valmisteen suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg) kahdesti viikossa tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville potilaille suositeltu annos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa. Jos lapsen tila ei ole muuttunut 12 viikossa, lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Antotapa ja antoreitti

LIFMIOR annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

LIFMIOR voidaan ottaa ruoan ja juoman kanssa tai ilman.

Kuiva-aine on liuotettava ennen käyttöä. **Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.** Älä sekoita LIFMIOR-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päivyriin, minä viikonpäivänä tai -päivinä LIFMIORia pitää käyttää.

Jos käytät enemmän LIFMIORia kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt LIFMIORia enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukana, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat pistää LIFMIORia

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Mikäli muistat unohtaneesi lääkkeen annostuksen vasta sinä päivänä, kun seuraava pistos annetaan, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat LIFMIORin käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä LIFMIORia enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

- Nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- Kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotus
- Hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- Voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukamat, jotka usein kutiavat).

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki LIFMIORin aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutumisen tai pistely, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan tai sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- **Merkit syöpäsairauksista:** Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, joten syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkkejä **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia) ovat kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkkejä lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä ovat painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkkejä **verisuonten tulehtumisesta** ovat kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumeitus ja kutina.

Edellä mainitut ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia, mutta ovat vakavia tiloja (joista jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoptulentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus). Pistoskohdan reaktiot (näitä reaktioita ei esiinny yhtä usein enää ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen). Joillekin potilaille on kehittynyt LIFMIOR-pistoksen yhteydessä reaktio aiemmin käytettyyn pistoskohtaan.
- **Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).
- **Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, niveltulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs veren valkosolutyyppi) määrä, matala

verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (lukuun ottamatta melanooma), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus, psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen).

- **Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta): Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihiutaleiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, johon liittyy vaikea lihasheikkous ja jonka merkit ja oireet muistuttavat multipeliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongesttiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan rakkalamuodostukseen ja hilseilyyn iholla, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), maksatulehdus, joka johtuu kehon omasta immuunijärjestelmästä (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen).
- **Hyvin harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta): Luuytimen heikentynyt elintärkeiden veren solujen tuotanto.
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIFMIORin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Ennen LIFMIOR-liuoksen valmistamista LIFMIOR voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu

jääkaapista. Päivämäärä, jolloin LIFMIOR on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin LIFMIOR on hävitettävä (enintään 4 viikkoa siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti liuoksen valmistamisen jälkeen. Liuos voidaan kuitenkin käyttää 6 tunnin kuluessa, kun sitä on säilytetty alle 25 °C lämpötilassa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas tai sisältää hiukkasia. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia.

Hävitä huolellisesti LIFMIOR-liuos, jota ei ole pistetty 6 sisällä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIFMIOR sisältää

LIFMIORin vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen LIFMIOR 25 mg injektiopullo sisältää 25 mg etanerseptiä.

Muut aineet ovat:

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi ja trometamoli.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

LIFMIOR 25 mg: kuiva-aine (valkoinen jauhe) valmistetaan liuottimen kanssa valmiiksi injektioneesteeksi. Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 kerta-annosinjektiopulloa, 4, 8 tai 24 esitäytettyä ruiskua, joissa on injektioneesteisiin käytettävää vettä, 4, 8 tai 24 neulaa, 4, 8 tai 24 injektiopullon liitinosaa (adapteria) sekä 8, 16 tai 48 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Iso-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

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

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi

Tämän osan tiedot on jaettu alaryhmiin seuraavasti:

- a. **Johdanto**
- b. **Pistoksen valmistelu**
- c. **LIFMIOR-annoksen valmistelu injektiota varten**
- d. **Liuottimen lisääminen**
- e. **LIFMIOR-liuoksen vetäminen injektiopullosta**
- f. **Neulan kiinnittäminen ruiskuun**
- g. **Pistoskohdan valinta**
- h. **Pistoskohdan valmistelu ja LIFMIOR-liuoksen pistäminen**
- i. **Tarvikkeiden hävittäminen**

a. Johdanto

Seuraavassa selitetään, miten LIFMIOR valmistetaan ja pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle miten pistät lääkkeen itsellesi tai lapselle. Älä yritä pistää ennen kuin olet varma, että ymmärrät miten pistos valmistellaan ja annetaan.

Tätä injektiota ei tule sekoittaa muun lääkkeen kanssa.

b. Pistoksen valmistelu

- Pese kädet kunnolla.
- Valitse hyvin valaistu, puhdas, tasainen työskentelyalusta.
- Annospakkauksessa tulee olla alla luetellut tarvikkeet. (Ellei näin ole, älä käytä tätä annospakkausta vaan ota yhteys apteekkiin). Käytä vain pakkauksessa olevia tarvikkeita. **ÄLÄ** käytä mitään muuta ruiskua.
 - 1 LIFMIOR-injektiopullo
 - 1 esitäytetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä liuotinta (injektionesteisiin käytettävä vesi)
 - 1 neula
 - 1 injektiopullon liitinosa (adapteri)
 - 2 alkoholipyyhettä
- Tarkasta viimeiset käyttöpäivämäärät sekä injektiopullon että ruiskun nimilapusta. Niitä ei pidä käyttää merkityn ajankohdan jälkeen.

c. LIFMIOR-annoksen valmistelu pistosta varten

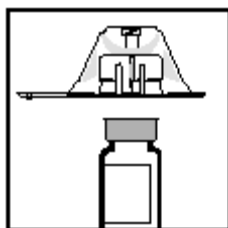
- Tyhjennä annospakkaus.
- Poista LIFMIOR-injektiopullon muovinen korkinsuojus (katso kuva 1). ÄLÄ poista harmaata tulppaa äläkä alumiinirengasta injektiopullon suulta.

Kuva 1

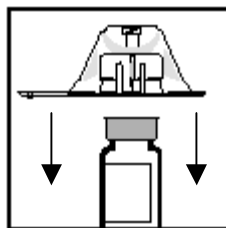


- Pyyhi LIFMIOR-injektiopullon harmaa tulppa uudella alkoholipyyhkeellä. Puhdistamisen jälkeen älä kosketa tulpaa käsillä, älä myöskään anna sen koskettaa muita pintoja.
- Laita LIFMIOR-injektiopullo pystyasentoon puhtaalle, tasaiselle alustalle.
- Poista adapteripakkauksen paperisuoja.
- Pidä adapteri muovikotelossa ja aseta se LIFMIOR-injektiopullon päälle niin, että adapterin piikki kohdistuu keskelle injektiopullon kumikorkin ympäröityä keskiosaa (katso kuva 2).
- Pidä pullo tiukasti paikallaan tasaisella alustalla yhdellä kädellä. Paina toisella kädellä adapteripakkausta **TIUKASTI KOHTISUORAAN ALASPÄIN**, kunnes tunnet adapteripiikin läpäisevän kumitulpan ja **TUNNET JA KUULET ADAPTERIN REUNOJEN LUKKIUTUVAN PAIKOILLEEN** (katso kuva 3). **ÄLÄ** paina adapteria alaspäin yhtään vinossa kulmassa (katso kuva 4). Tärkeätä on, että adapterin piikki läpäisee injektiopullon kumitulpan kokonaan.

Kuva 2.

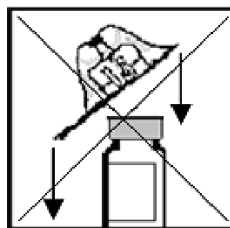


Kuva 3.



OIKEIN

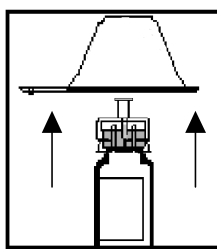
Kuva 4.



VÄÄRIN

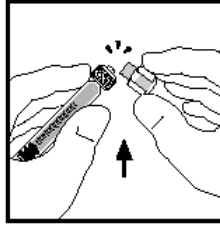
- Pidä pullosta kiinni toisella kädellä ja poista adapterin muovikotelo (katso kuva 5).
-

Kuva 5.



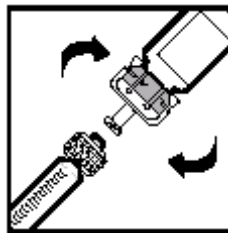
- Poista ruiskun kärjen kuminen suoja katkaisemalla valkoinen korkki lävistyksen kohdalta. Tämä tapahtuu pitämällä sormilla kiinni valkoisen korkin kauluksesta ja kääntämällä toisella kädellä korkin kärjestä ensin alas ja sitten ylös, kunnes se katkeaa (katso kuva 6). **ÄLÄ poista ruiskuun paikoilleen jäävää valkoista kaulusosaa.**

Kuva 6



- Älä käytä ruiskua, jos tämä suoja on valmiiksi rikki. Aloita alusta käyttäen toista annospakkausta.
- Yhdistä ruisku adapteriin pitämällä yhdellä kädellä kiinni ruiskun lasisäiliöstä (ei valkoisesta kauluksesta) ja toisella adapterista (ei injektiopullosta) ja aseta ruiskun kärki adapterin aukkoon. Käännä ruiskua myötäpäivään, kunnes se on kunnolla kiinnittynyt (katso kuva 7).

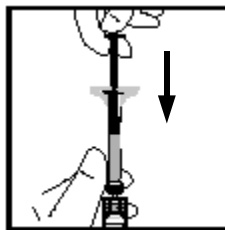
Kuva 7



d. Liuottimen lisääminen

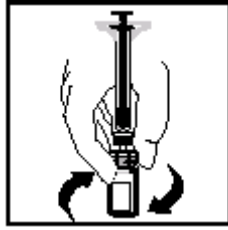
- Pidä pullo paikallaan tasaisella alustalla. Paina mäntää ERITTÄIN HITAASTI, kunnes kaikki liuotin on injektiopullossa. Tämä vähentää vaahtoamista (kuplan muodostusta) (katso kuva 8).
- Kun liuotin on lisätty LIFMIOR-injektiopulloon, mäntä saattaa nousta itsestään. Tämä johtuu ilmanpaineesta eikä siitä tarvitse huolestua.

Kuva 8



- Ruisku edelleen injektiopulloon kiinnitettynä, liikuttele injektiopulloa varovasti pyörivin liikkein muutaman kerran, jotta jauhe liukenee (katso kuva 9). **ÄLÄ** ravista injektiopulloa. Odota kunnes kaikki jauhe on liuennut (yleensä alle 10 minuuttia). Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Hiukan valkoista vaahtoa voi jäädä injektiopulloon - tämä on normaalia. **ÄLÄ** käytä LIFMIORia, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Aloita alusta käyttäen toista annospakkausta.

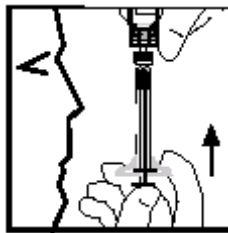
Kuva 9



e. LIFMIOR-liuoksen vetäminen injektiopullosta

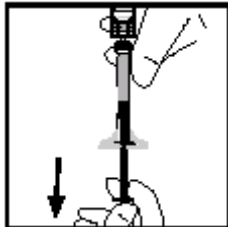
- Ruisku edelleen injektiopulloon ja adapteriin kiinnitettynä pidä injektiopulloa ylösalaisin silmäkorkeudella. Paina mäntä kokonaan ruiskun sisään (katso kuva 10).

Kuva 10



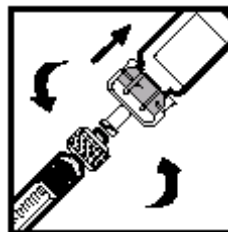
- Vedä tämän jälkeen mäntää hitaasti taaksepäin, jotta neste vetäytyy ruiskuun (katso kuva 11). Aikuisille annosteltaessa vedä koko liuos. Lasten kohdalla vedä vain lääkärin lapsellesi määräämä annos. Kun olet vetänyt LIFMIOR-liuoksen pullosta, ruiskussa saattaa olla ilmaa. Älä ole huolissasi, sillä tulet poistamaan ilman myöhemmässä vaiheessa.

Kuva 11



- Pitäen injektiopulloa ylösalaisin irrota ruisku adapterista kiertämällä sitä vastapäivään (katso kuva 12).

Kuva 12



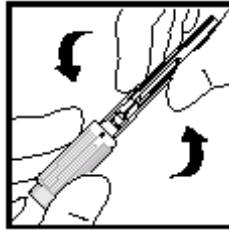
- Laita täytetty ruisku puhtaalle, tasaiselle alustalle. Varmista, ettei kärki kosketa mihinkään. Varo ettet paina mäntää alas.

(Huom: Näiden vaiheiden jälkeen injektiopulloon voi jäädä vähäinen määrä nestettä. Se on normaalia.)

f. Neulan kiinnittäminen ruiskuun

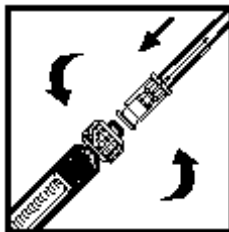
- Neula on pakattu muovisuojaan, jotta se pysyy steriilinä.
- Avaa muovisuoja pitämällä kiinni toisella kädellä lyhyestä, leveästä osasta ja toisella suojan pidemmästä osasta.
- Riko sinetti kääntämällä isompi pää alas ja sitten ylös, kunnes sinetti katkeaa (katso kuva 13).

Kuva 13



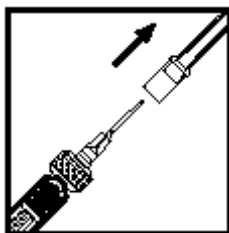
- Kun sinetti on poikki, poista muovisuojuksen lyhyt, leveä pää.
- Neula jää pakkauksen pitkään osaan.
- Pidä neula ja suoja toisessa kädessä, ota ruisku ja aseta ruiskun kärki neulan aukkoon.
- Kiinnitä ruisku neulaan kiertämällä ruiskua myötäpäivään, kunnes se on kunnolla kiinnittynyt (katso kuva 14).

Kuva 14



- Poista neulan suojuksen neulasta vetämällä lujasti suoraan ruiskusta pois päin. Varo ettet koske neulaan tai ettei neula osu mihinkään (katso kuva 15). Ole varovainen, ettet taivuta tai väännä neulan suojusta poistamisen yhteydessä, jottei neula vahingoitu.

Kuva 15



- Pidä ruisku pystyasennossa ja poista mahdolliset ilmakuplat työntämällä mäntää hitaasti, kunnes ilma on poistunut (katso kuva 16).

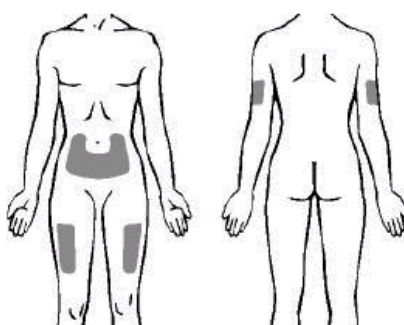
Kuva 16



g. Pistoskohdan valinta

- LIFMIORin pistoskohdiksi suositellaan kolmea kohtaa: (1) etureiden keskiosa; (2) vatsa, paitsi navanalue 5 cm:n säteellä; ja (3) olkavarren ulkosyrjä (katso kuva 17). Jos annat pistoksen itsellesi, älä käytä pistoskohtana olkavarren ulkosyrjää.

Kuva 17

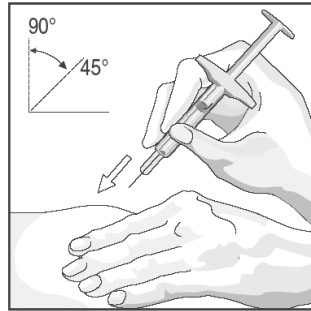


- Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan. Uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm:n päähän vanhasta. Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova. Vältä myös kohtia, joissa on arpikudosta tai raskausarpia. (Voi olla hyödyllistä merkitä muistiin aiemmat pistoskohdat.)
- Jos sinulla tai lapsella on psoriaasi, vältä pistämistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville, tai hilseileville iholäiskille ("psoriaasiläiskät").

h. Pistoskohdan valmistelu ja LIFMIOR-liuoksen pistäminen

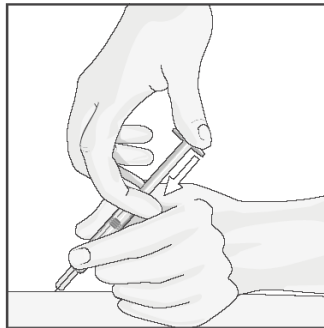
- Pyyhi ihokohta, johon LIFMIOR on tarkoitus pistää, alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein. **ÄLÄ** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.
- Kun puhdistettu ihoalue on kuivunut, purista ja pidä sitä napakassa otteessa toisella kädellä. Pidä ruiskua toisessa kädessä kuten kynää.
- Työnnä neula nopealla, terävällä liikkeellä ihon läpi 45–90 asteen kulmassa (katso kuva 18). Paina neula ihon sisään aivan neulan tyveen asti. Kokemuksen myötä löydät neulalle pistoskulman, joka tuntuu sinusta tai lapsesta miellyttävältä. Ole varovainen, ettet pistä neulaa ihoon liian hitaasti tai liian suurella voimalla.

Kuva 18



- Kun neula on kokonaan ihon sisällä, päästä toisen käden ote ihopoimusta. Jotta ruiskun asento pysyy vakaana, pidä vapautuneella kädellä kiinni ruiskun kannasta. Paina ruiskun mäntää **hitaasti** ja tasaisesti, kunnes koko liuos on injisoitu (katso kuva 19).

Kuva 19



- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta pitämällä se huolellisesti samassa kulmassa kuin pistäessäsi.
- Paina pumpulisykeröllä pistoskohtaa 10 sekunnin ajan. Vähäistä vuotoa voi esiintyä. **ÄLÄ** hiero pistoskohtaa. Sidettä voidaan käyttää tarvittaessa.

i. Tarvikkeiden hävittäminen

- Ruiskua ja neuloja **EI** saa käyttää uudelleen. Hävitä ruisku ja neulat lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jotka tuntevat LIFMIORin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LIFMIOR 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa etanersepti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämän pakkausselosteen molemmat puolet huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaan turvallisuuskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen LIFMIOR-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

Tiedot on jaettu tässä pakkausselosteessa seitsemään alaryhmään seuraavasti:

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia
3. Miten LIFMIORia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIFMIORin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi (katso toinen puoli)

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään

LIFMIOR on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän tulehdusta aiheuttavan toisen proteiinin vaikutuksen. LIFMIOR vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) LIFMIORia käytetään keskivaikean tai vaikean **nivelreuman, nivelpsoriaasin, vaikean aksiaalisen spondylartriitin**, mukaan lukien **selkärankareuma**, ja keskivaikean tai vaikean **psoriasiksen** hoitoon. LIFMIORia käytetään näissä tapauksissa yleensä, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa LIFMIORia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä LIFMIOR voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, LIFMIOR voi parantaa selviytymistäsi normaaleista päivän aktiviteeteista. Potilailla, joilla on symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta (kätet, ranteet ja jalat), LIFMIOR voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

LIFMIOR-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyyppeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan psoriaasiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia

Älä käytä LIFMIORia

- jos sinä olet tai hoidettava lapsi on allerginen etanerseptille tai LIFMIORin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu vakava verenmyrkytys tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla tai lapsella on jokin infektio. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LIFMIORia.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata sinun tai lapsen LIFMIOR-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata sinua/lasta tulehdusten varalta LIFMIOR-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloositapauksia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot, ja sinulle saatetaan myös tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliinitesti. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaan turvallisuuskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on koskaan aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi

ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. LIFMIOR-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa LIFMIORin käyttö.

- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla/lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata LIFMIOR-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista; toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa tai kalpeutta. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkinä mahdollisesta hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia LIFMIORin käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmäsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multipeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko LIFMIOR sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sillä LIFMIORia tulee tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä ennen kuin sinulle annetaan LIFMIORia. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan LIFMIORilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut LIFMIORilla tai muulla vastaavalla tavalla vaikuttavalla lääkkeellä hoidetut lapset ja nuoret ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset johtivat kuolemaan. LIFMIOR-hoidon aikana on raportoitu ihosyöpätapauksia. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyy mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle LIFMIORin käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Lateksi:** Neulansuojus on valmistettu lateksista (kuivaa luonnonkumia). Ota yhteyttä lääkäriin ennen LIFMIORin käyttöä, jos neulansuojusta käsittelee tai LIFMIORia annetaan henkilölle, jolla tiedetään tai epäillään olevan lateksiyliherkkyyttä (allergiaa).
- **Alkoholin käyttö:** LIFMIORia ei tule käyttää liialliseen alkoholin käyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholin käyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee, tarvitsetko/tarvitseeke lapsi vähemmän diabeteslääkettä LIFMIOR-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista, lasten tulee olla rokotettuja rokotusohjelman mukaisesti ennen LIFMIORin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa LIFMIORin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.
- **Tulehduksellinen suolistosairaus:** LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalla ilmeni tulehduksellinen suolistosairaus. Kerro lääkärille, jos lapsella ilmenee vatsakrampeja ja -kipua, ripulia, painon laskua tai verta ulosteissa.

LIFMIOR-valmistetta ei tavallisesti saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden lasten entesiittiin liittyvän niveltulehduksen tai alle 12-vuotiaiden lasten nivelpsoriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden lasten psoriaasin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja LIFMIOR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (esim. anakinraa, abataseptia tai sulfasalatsiinia), myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. LIFMIORia ei saa käyttää anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen. Jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa.

Jos sait LIFMIORia raskauden aikana, vauvallasi voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräässä tutkimuksessa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana LIFMIORia käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet LIFMIORia tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut LIFMIORia raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille LIFMIORin raskaudenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta (lisätietoja on kohdassa 2, ”Rokotteet”).

LIFMIOR-hoidon aikana ei saa imettää, sillä LIFMIOR erittyy äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIFMIORin käytön ei oleteta vaikuttavan kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita.

3. Miten LIFMIORia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että LIFMIORin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Esitetyistä ruiskusta on saatavana kaksi annosvahvuutta: 25 mg ja 50 mg.

Annostus aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suosittelun annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle. Lääkäri voi kuitenkin muuttaa LIFMIOR-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suosittelun annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä LIFMIORia ja miten hoitoa jatketaan. Jos LIFMIORilla ei saada vaikutusta 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa lopettaa lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostiheys riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri päättää oikean annostuksen lapselle ja määrää sen mukaisesti sopivan LIFMIOR-valmisteen (10 mg, 25 mg tai 50 mg).

LIFMIOR-valmisteen suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsooriaasia sairastaville potilaille on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg) kahdesti viikossa tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville potilaille suositeltu annos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa. Jos lapsen tila ei ole muuttunut 12 viikossa, lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Lääkäri antaa sinulle yksityiskohtaiset ohjeet sopivan annoksen valmistuksesta ja mittaamisesta.

Antotapa ja antoreitti

LIFMIOR annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

LIFMIOR voidaan ottaa ruuan ja juoman kanssa tai ilman.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”. Älä sekoita LIFMIOR-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päivyriin, minä viikonpäivänä tai -päivinä LIFMIORia pitää käyttää.

Jos käytät enemmän LIFMIORia kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt LIFMIORia enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukanasasi, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat pistää LIFMIORia

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Mikäli muistat unohtaneesi lääkkeen annostuksen vasta sinä päivänä, kun seuraava pistos annetaan, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat LIFMIORin käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä LIFMIORia enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

- Nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- Kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotus
- Hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- Voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat).

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki LIFMIORin aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutumisen tai pistely, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan tai sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- **Merkit syöpäsairauksista:** Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, joten syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkkejä **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia) ovat kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkkejä lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä ovat painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkkejä **verisuonten tulehtumisesta** ovat kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumoitus ja kutina.

Edellä mainitut ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia, mutta ovat vakavia tiloja (joista jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus). Pistoskohdan reaktiot (näitä reaktioita ei esiinny yhtä usein enää ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen). Joillekin potilaille on kehittynyt LIFMIOR-pistoksen yhteydessä reaktio aiemmin käytettyyn pistoskohtaan.
- **Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).

- **Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, nivel-tulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyypin) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (lukuun ottamatta melanooma), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukamat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus, psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen).
- **Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihiutaleiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, johon liittyy vaikea lihasheikkous ja jonka merkit ja oireet muistuttavat multipeliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan rakkulamuodostukseen ja hilseilyyn iholla, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), maksatulehdus, joka johtuu kehon omasta immuunijärjestelmästä (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen).
- **Hyvin harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden veren solujen tuotanto.
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa).

Haettavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haettavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIFMIORin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Kun olet ottanut ruiskun jääkaapista, **odota noin 15–30 minuuttia, kunnes LIFMIOR-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi**. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti sen jälkeen.

LIFMIOR voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin LIFMIOR on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin LIFMIOR on hävitettävä (enintään 4 viikkoa siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhohtoista ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä LIFMIOR normaalisti näyttää. Älä käytä värjäätynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIFMIOR sisältää

25 mg injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa

LIFMIORin vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen LIFMIOR esitetytty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta, vastaten 25 mg etanerseptiä.

50 mg injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa

LIFMIORin vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen LIFMIOR esitetytty ruisku sisältää 1 ml:n liuosta, vastaten 50 mg etanerseptiä.

Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, L-arginiinihydrokloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

25 mg injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa

LIFMIOR toimitetaan esitetyssä ruiskussa, joka sisältää kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa injektiooliuosta. Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 esitetyttyä ruiskua sekä 4, 8 tai 24 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

50 mg injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa

LIFMIOR toimitetaan esitetyssä ruiskussa, joka sisältää kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa injektiooliuosta. Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 esitetyttyä ruiskua sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Iso-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi

Tämän osan tiedot on jaettu alaryhmiin seuraavasti:

Johdanto

Vaihe 1: Pistoksen valmistelu

Vaihe 2: Pistoskohdan valinta

Vaihe 3: LIFMIOR-liuoksen pistäminen

Vaihe 4: Tarvikkeiden hävittäminen

Johdanto

Seuraavassa selitetään, miten LIFMIOR valmistetaan ja pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle miten pistät lääkkeen itsellesi tai lapselle. Älä yritä pistää ennen kuin olet varma, että ymmärrät miten pistos valmistellaan ja annetaan.

LIFMIOR-liuosta ei tule sekoittaa muun lääkkeen kanssa ennen käyttöä.

Vaihe 1: Pistoksen valmistelu

1. Valitse puhdas, hyvin valaistu, tasainen työskentelyalusta.
2. Ota LIFMIOR esitäytettyjen ruiskujen pakkaus jääkaapista ja aseta se sileäpintaiselle työskentelyalustalle. Vedä paperisuojaus annospakkauksen päältä ja sivuilta pois yhdestä

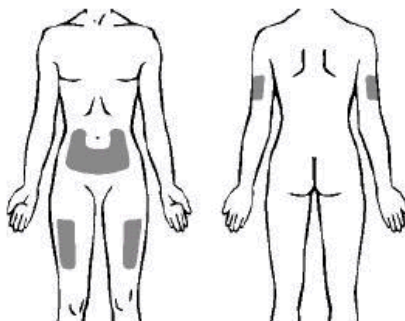
yläkulmasta alkaen. Ota yksi esitäytetty ruisku ja yksi alkoholipyyhe pakkauksesta ja aseta ne työskentelyalustalle. Älä ravista LIFMIOR esitäytettyä ruiskua. Taita paperisuojaus takaisin annospakkauksen päälle ja laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos siinä on vielä esitäytettyjä ruiskuja jäljellä. Katso kohdasta 5 ohjeet, miten LIFMIORia säilytetään. Jos sinulla on kysyttävää LIFMIORin säilytyksestä, ota yhteyttä lääkäriisi, hoitajaan tai apteekkiin.

3. **Sinun täytyy odottaa 15–30 minuuttia, jotta ruiskussa oleva LIFMIOR-liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi. ÄLÄ** poista neulansuojusta sillä aikaa kun liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi. Liuoksen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi saattaa tehdä pistämisestä miellyttävämpää. Älä lämmitä LIFMIORia millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).
4. Kokoa muut pistämistä varten tarvittavat välineet: alkoholipyyhe (LIFMIOR-pakkauksessa) ja pumpulia tai sideharso.
5. Pese kätesi saippualla ja lämpimällä vedellä.
6. Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhohtoista, ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä LIFMIOR normaalisti näyttää. Älä käytä värjäätynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Vaihe 2: Pistoskohdan valinta

1. LIFMIORin pistoskohdiksi suositellaan kolmea kohtaa: (1) etureiden keskiosa; (2) vatsa, paitsi navanalue 5 cm:n säteellä; ja (3) olkavarren ulkosyrjä (katso kuva 1). Jos annat pistoksen itsellesi, älä käytä pistoskohtana olkavarren ulkosyrjää.

Kuva 1



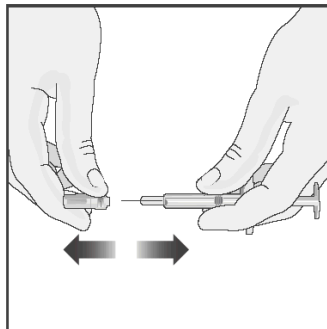
2. Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan. Uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm:n päähän vanhasta. Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova. Vältä myös kohtia, joissa on arpikudosta tai raskausarpiä. (Voi olla hyödyllistä merkitä muistiin aiemmat pistoskohdat.)
3. Jos sinulla tai lapsella on psoriaasi, vältä pistämistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville, tai hilseileville iholäiskille ("psoriaasiläiskät").

Vaihe 3: LIFMIOR-liuoksen pistäminen

1. Pyyhi ihokohta, johon LIFMIOR on tarkoitus pistää, alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein. **ÄLÄ** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.
2. Ota esitäytetty ruisku työskentelyalustalta. Vedä neulansuojaus irti ruiskusta suoralinjaisesti ja tiukasti vetämällä (katso kuva 2). **Ole varovainen, ettei taivuta tai kierrä neulansuojusta, jottei neula vahingoitu.**

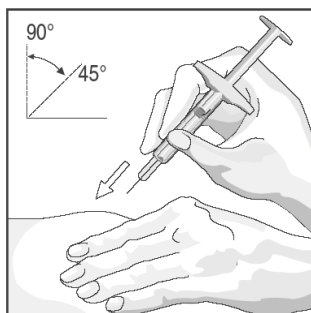
Kun poistat neulansuojuksen, neulan kärjessä saattaa olla pisara nestettä; tämä on normaalia. Älä koske neulaan, älä myöskään anna sen koskettaa muita pintoja. Älä koske mäntään tai työnnä sitä, silloin neste saattaa vuotaa ulos.

Kuva 2



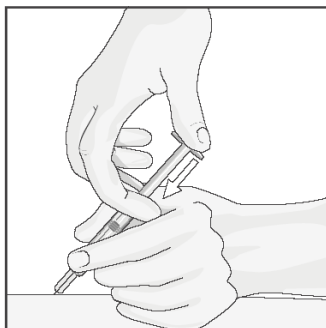
3. Kun puhdistettu ihoalue on kuivunut, purista ja pidä sitä napakassa otteessa toisella kädellä. Pidä ruiskua toisessa kädessä kuten kynää.
4. Työnnä neula nopealla, terävällä liikkeellä ihon läpi 45–90 asteen kulmassa (katso kuva 3). Paina neula ihon sisään aivan neulan tyveen asti. Kokemuksen myötä löydät neulalle pistoskulman, joka tuntuu sinusta tai lapsesta miellyttävältä. Ole varovainen, ettet pistä neulaa ihoon liian hitaasti tai liian suurella voimalla.

Kuva 3



5. Kun neula on kokonaan ihon sisällä, päästä toisen käden ote ihopoimusta. Jotta ruiskun asento pysyy vakaana, pidä vapautuneella kädellä kiinni ruiskun kannasta. Paina ruiskun mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko liuos on injisoitu (katso kuva 4).

Kuva 4



6. Kun ruisku on tyhjä, vedä neula pois ihosta huolellisesti samassa kulmassa kuin pistit sen. Pistospaikassa voi esiintyä vähäistä vuotoa. Voit painaa pumpulisykeröllä tai sideharsolla pistoskohtaa 10 sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan siteellä.

Vaihe 4: Tarvikkeiden hävittäminen

- Esitäytetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä. Ruiskua ja neulaa **EI** saa käyttää uudelleen. **ÄLÄ** pane neulansuojusta uudelleen paikalleen. Hävitä neula ja ruisku lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jotka tuntevat LIFMIORin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LIFMIOR 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä etanersepti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämän pakkausselosteen molemmat puolet huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaan turvallisuuskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen LIFMIOR-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalla lapselle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

Tiedot on jaettu tässä pakkausselosteessa seitsemään alaryhmään seuraavasti:

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia
3. Miten LIFMIORia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIFMIORin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. LIFMIORin pistäminen esitäytetyllä MYCLIC-kynällä

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään

LIFMIOR on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän tulehdusta aiheuttavan toisen proteiinin vaikutuksen. LIFMIOR vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) LIFMIORia käytetään keskivaikean tai vaikean **nivelreuman**, **nivelpsoriaasin**, vaikean **aksiaalisen spondylartriitin**, mukaan lukien **selkärankareuma**, ja keskivaikean tai vaikean **psoriasiksen** hoitoon. LIFMIORia käytetään näissä tapauksissa yleensä, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa LIFMIORia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä LIFMIOR voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, LIFMIOR voi parantaa selviytymistäsi normaaleista päivän aktiviteeteista. Potilailla, joilla on symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta (kätet, ranteet ja jalat), LIFMIOR voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

LIFMIOR-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyyppeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan psoriaasiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia

Älä käytä LIFMIORia

- jos sinä olet tai hoidettava lapsi on allerginen etanerseptille tai LIFMIORin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu vakava verenmyrkytys tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla tai lapsella on jokin infektio. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LIFMIORia.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata sinun tai lapsen LIFMIOR-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata sinua/lasta tulehdusten varalta LIFMIOR-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloositapauksia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot, ja sinulle saatetaan myös tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliinitesti. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaan turvallisuuskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on koskaan aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi

ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. LIFMIOR-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa LIFMIORin käyttö.

- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata LIFMIOR-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista; toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa tai kalpeutta. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkinä mahdollisesta hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia LIFMIORin käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmäsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multipeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko LIFMIOR sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sillä LIFMIORia tulee tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä ennen kuin sinulle annetaan LIFMIORia. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan LIFMIORilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut LIFMIORilla tai muulla vastaavalla tavalla vaikuttavalla lääkkeellä hoidetut lapset ja nuoret ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset johtivat kuolemaan. LIFMIOR-hoidon aikana on raportoitu ihosyöpätapauksia. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyy mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle LIFMIORin käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Lateksi:** MYCLIC-kynän neulansuojus on valmistettu lateksista (kuivaa luonnonkumia). Ennen kuin käytät LIFMIORia, ota yhteyttä lääkäriin, jos lääketä käsittelee tai jos sitä annetaan henkilölle, joka on allerginen lateksille, koska MYCLIC-kynä sisältää lateksia.
- **Alkoholin käyttö:** LIFMIORia ei tule käyttää liialliseen alkoholin käyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholin käyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee, tarvitsetko/tarvitseeke lapsi vähemmän diabeteslääkettä LIFMIOR-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista, lasten tulee olla rokotettuja rokotusohjelman mukaisesti ennen LIFMIORin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa LIFMIORin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.
- **Tulehduksellinen suolistosairaus:** LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalla ilmeni tulehduksellinen suolistosairaus. Kerro lääkärille, jos lapsella ilmenee vatsakrampeja ja -kipua, ripulia, painon laskua tai verta ulosteissa.

LIFMIOR-valmistetta ei yleensä saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden lasten entesiittiin liittyvän niveltulehduksen tai alle 12-vuotiaiden lasten nivelpsoriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden lasten psoriaasin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja LIFMIOR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (esim. anakinraa, abataseptia tai sulfasalatsiinia), myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. LIFMIORia ei saa käyttää anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen. Jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa.

Jos sait LIFMIORia raskauden aikana, vauvallasi voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräissä tutkimuksissa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana LIFMIORia käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet LIFMIORia tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut LIFMIORia raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille LIFMIORin raskaudenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta (lisätietoja on kohdassa 2, ”Rokotteet”).

LIFMIOR-hoidon aikana ei saa imettää, sillä LIFMIOR erittyy äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIFMIORin käytön ei oleteta vaikuttavan kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita.

3. Miten LIFMIORia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että LIFMIORin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Lääkäri on määrännyt sinulle 50 mg vahvuista LIFMIORia. LIFMIORia on saatavana myös 25 mg vahvuisena.

Annostus aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suositteltu annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle. Lääkäri voi kuitenkin muuttaa LIFMIOR-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suositteltu annos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä LIFMIORia ja miten hoitoa jatketaan. Jos LIFMIORilla ei saada vaikutusta 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa lopettaa lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostiheys riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri päättää oikean annostuksen lapselle ja määrää sen mukaisesti sopivan LIFMIOR-valmisteen (10 mg, 25 mg tai 50 mg).

LIFMIOR-valmisteen suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg) kahdesti viikossa tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville potilaille suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa. Jos lapsen tila ei ole muuttunut 12 viikossa, lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Lääkäri antaa sinulle yksityiskohtaiset ohjeet sopivan annoksen valmistuksesta ja mittaamisesta.

Antotapa ja antoreitti

LIFMIOR annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

LIFMIOR voidaan ottaa ruuan ja juoman kanssa tai ilman.

Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”LIFMIORin pistäminen esitetyllä MYCLIC-kynällä”. Älä sekoita LIFMIOR-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päiväryhtiin, minä viikonpäivänä tai -päivinä LIFMIORia pitää käyttää.

Jos käytät enemmän LIFMIORia kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt LIFMIORia enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukanasasi, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat pistää LIFMIORia

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Mikäli muistat unohtaneesi lääkkeen annostuksen vasta sinä päivänä, kun seuraava pistos annetaan, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat LIFMIORin käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä LIFMIORia enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

- Nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- Kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotus
- Hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- Voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat).

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki LIFMIORin aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutuminen tai pistely, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan tai sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- **Merkit syöpäsairauksista:** Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, joten syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkkejä **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia) ovat kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkkejä lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä ovat painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkkejä **verisuonten tulehtumisesta** ovat kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumoitus ja kutina.

Edellä mainitut ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia, mutta ovat vakavia tiloja (joista jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus). Pistoskohdan reaktiot (näitä reaktioita ei esiinny yhtä usein enää ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen). Joillekin potilaille on kehittynyt LIFMIOR-pistoksen yhteydessä reaktio aiemmin käytettyyn pistoskohtaan.
- **Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).

- **Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, nivel-tulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyypin) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (lukuun ottamatta melanooma), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus, psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonnut veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen).
- **Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihiutaleiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, johon liittyy vaikea lihasheikkous ja jonka merkit ja oireet muistuttavat multippliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan rakkulamuodostukseen ja hilseilyyn iholla, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), maksatulehdus, joka johtuu kehon omasta immuunijärjestelmästä (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutumisen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen).
- **Hyvin harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden veren solujen tuotanto.
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvattujen kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIFMIORin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitetyssä MYCLIC-kynässä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Kun olet ottanut esitetyyn kynään jääkaapista, **odota noin 15–30 minuuttia, kunnes LIFMIOR-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi**. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti sen jälkeen.

LIFMIOR voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin LIFMIOR on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin LIFMIOR on hävitettävä (enintään 4 viikkoa siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

Tarkista esitetyssä kynässä oleva liuos kirkkaan tarkastusikkunan läpi. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä LIFMIOR normaalisti näyttää. Älä käytä värjäätynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIFMIOR sisältää

LIFMIORin vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen LIFMIOR esitetytty MYCLIC-kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, L-arginiinihydrokloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

LIFMIOR toimitetaan esitetyssä MYCLIC-kynässä, joka sisältää kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa injektiooliuosta. Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 esitettyä kynää sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Iso-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

7. LIFMIORin pistäminen esitäytetyllä MYCLIC-kynällä

Tähän kohtaan kuuluvat seuraavat osiot:

Johdanto

Vaihe 1: Valmistelu

Vaihe 2: Pistoskohdan valinta

Vaihe 3: LIFMIOR-liuoksen pistäminen

Vaihe 4: Käytetyn MYCLIC-kynän hävittäminen

Johdanto

Näissä ohjeissa neuvotaan, miten LIFMIOR pistetään MYCLIC-kynällä. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle, miten LIFMIORia pistetään. Älä yritä pistää lääkettä, ellei ole täysin varma, että osaat käyttää MYCLIC-kynää. Jos sinulla on kysyttävää pistämisestä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuva 1

Esitäytetty MYCLIC-kynä



Vaihe 1: Valmistelu

1. Valitse puhdas, hyvin valaistu ja tasainen työtaso.
2. Aseta lääkkeen pistämistä varten tarvittavat välineet esille:
 - a. Yksi esitäytetty MYCLIC-kynä ja yksi alkoholipyyhe (ota nämä jääkaapissa säilyttämästäsi kynäpakkauksesta). Älä ravista kynää.
 - b. Yksi pumpulituppo tai sideharsotaitos
3. **Tarkista kynään merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (vuosi/kuukausi).** Jos päivämäärä on

umpeutunut, älä käytä kynää. Kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta.

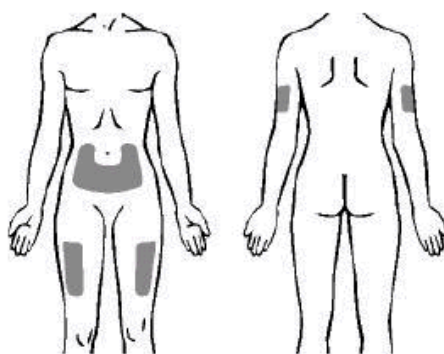
4. Tarkastele kynässä olevaa liuosta ikkunan läpi. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä LIFMIOR normaalisti näyttää. Älä käytä värjäätynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.
5. **Älä poista valkoista neulansuojusta vielä, vaan jätä kynä 15–30 minuutin** ajaksi huoneenlämpöön lämpenemään. Liuoksen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi saattaa tehdä pistämisestä miellyttävämpää. Älä lämmitä lääkettä millään muulla tavalla. **Älä jätä kynää lasten ulottuville äläkä näkyville.**

Lue vaiheen 2 ohjeet ja valitse pistoskohta sillä välin, kun lääke lämpenee huoneenlämpöiseksi.

Vaihe 2: Vaihe 2: Pistoskohdan valitseminen (ks. kuva 2)

1. Suositeltava pistoskohta on etureiden keskiosa. Voit halutessasi pistää lääkkeen myös vatsan alueelle, mutta tällöin pistoskohdan on sijaittava vähintään 5 cm:n päässä navasta. Jos joku muu antaa pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosivulle.

Kuva 2



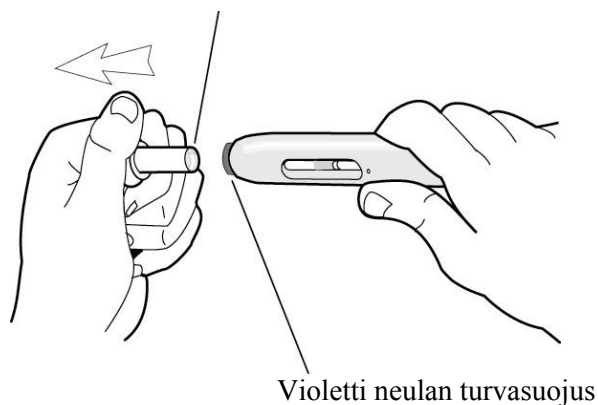
2. Pistoskohdan tulee aina sijaita vähintään 3 cm:n päässä edellisestä pistoskohdasta. Älä pistä kohtaan, jossa iho on arka tai kovettunut tai jos iholla on mustelma. Myöskään arpien tai raskausrapien alueelle ei saa pistää. (Aiempien pistoskohtien muistaminen voi olla helpompaa, jos pidät kirjaa pistoskohdista.)
3. Jos sinulla on psoriaasi, älä pistä suoraan kohtaan, jossa iho on koholla tai paksuuntunut tai se punoittaa tai hilseilee.

Vaihe 3: LIFMIORin pistäminen

1. Pese kädet vedellä ja saippualla, kun 15–30 minuuttia on kulunut ja kynässä oleva lääke on ehtinyt lämmetä huoneenlämpöiseksi.
2. Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyöriä liikkein ja anna ihon kuivua. Älä koske tähän kohtaan ennen pistämistä.
3. Ota kynä käteesi ja poista valkoinen neulansuojus vetämällä sitä suoraan kynästä pois päin (ks. kuva 3). Valkoista neulansuojusta ei saa taivuttaa poistettaessa eikä myöskään panna takaisin paikoilleen poistamisen jälkeen, sillä tällöin kynän neula voi vaurioitua. Kun neulansuojus on poistettu, kynän päässä oleva violetti neulan turvasuojus tulee esiin. Neula pysyy suojattuna kynän sisällä, kunnes kynä aktivoidaan. Älä käytä kynää, jos se putoaa neulansuojuksen ollessa poistettuna.

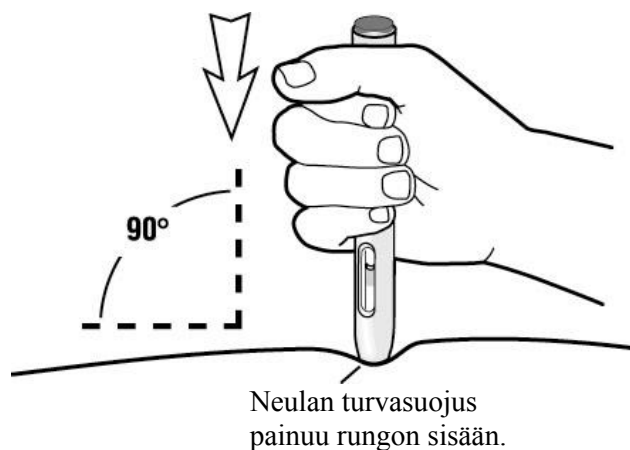
Kuva 3

Valkoinen neulansuojus



4. Pistoskohtaa ympäröivän ihoalueen puristaminen kevyesti vapaan käden peukalolla ja etusormella voi tehdä pistämisestä helpompaa ja miellyttävämpää.
5. Aseta kynä pistoskohtaan suoraan kulmaan (90°) ihoon nähden. **Paina kynän avointa päätä napakasti ihoa vasten**, kunnes neulan turvasuojus on työntynyt kokonaan kynän sisälle. Iho painuu kynän ympäriltä hieman kuopalle (ks. kuva 4). Kynä voidaan aktivoida vain silloin, kun neulan turvasuojus on työntynyt kokonaan kynän sisälle.

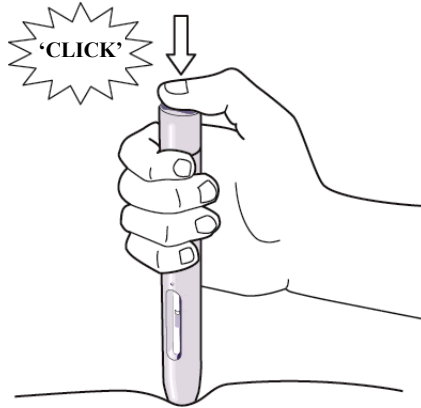
Kuva 4



6. Paina kynä **napakasti** ihoa vasten, jotta neulan turvasuojus painuu kokonaan kynän sisälle, ja pistä lääke **painamalla kynän päässä olevan vihreän painikkeen keskiosaa** (ks. kuva 5). Painikkeen keskiosaa painettaessa kuuluu naksahdus. **Paina kynää edelleen napakasti ihoa vasten, kunnes kuulet toisen naksahduksen** tai ensimmäisestä naksahduksesta on kulunut 10 sekuntia (sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin).

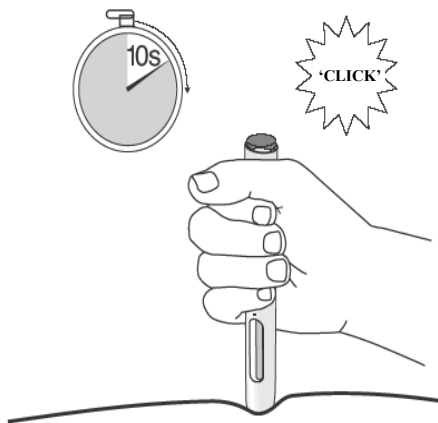
Huom: Jos et onnistu aloittamaan pistosta kuvatulla tavalla, paina kynää napakammin ihoa vasten ja paina vihreää painiketta uudelleen.

Kuva 5

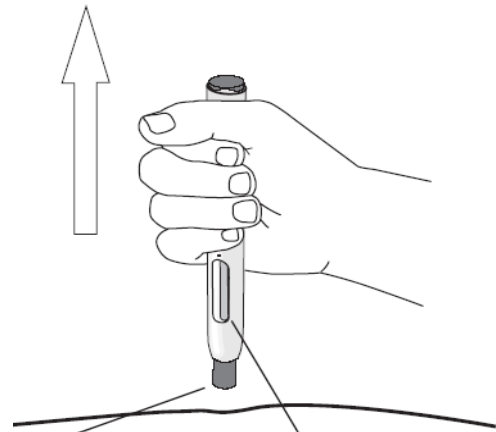


7. Kun kuulet toisen naksahduksen (tai kun 10 sekuntia on kulunut), koko lääkemäärä on pistetty (ks. kuva 6). Nyt voit nostaa kynän iholta (ks. kuva 7). Kynää nostettaessa violetti neulan turvasuojus tulee automaattisesti esiin ja peittää neulan.

Kuva 6



Kuva 7

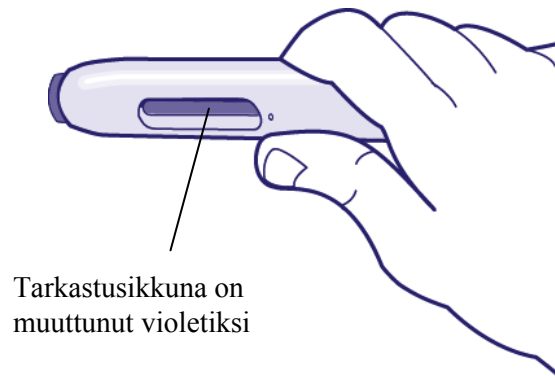


Neulan violetti turvasuojus tulee esiin ja peittää neulan

Tarkastusikkuna on muuttunut violetiksi

8. Lääkkeen pistäminen on onnistunut, kun liuoksen tarkastusikkuna on kokonaan violetti (ks. kuva 8). Jos ikkuna ei ole kokonaan violetti osa lääkkeestä on saattanut jäädä kynään. Jos näin käy, kysy neuvoa hoitajalta tai apteekkihenkilöstöltä. Älä yritä käyttää samaa kynää uudelleen äläkä käytä toista kynää ennen kuin olet kysynyt neuvoa hoitajalta tai apteekkihenkilöstöltä.

Kuva 8



9. Jos pistoskohdassa on verta, paina pistoskohtaa vanutupolla tai sideharsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Älä hankaa pistoskohtaa.

Vaihe 4: Käytetyn MYCLIC-kynän hävittäminen

- Kynä on kertakäyttöinen. Samaa kynää ei saa käyttää uudelleen. Hävitä käytetty kynä lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti. Älä yritä laittaa neulansuojusta takaisin kynään.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny LIFMIOR-valmisteen tuntevan lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LIFMIOR 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi etanersepti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämän pakkausselosteen molemmat puolet huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaan turvallisuuskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen LIFMIOR-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty hoidossasi olevalle lapselle. Älä anna sitä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

Tiedot on jaettu tässä pakkausselosteessa seitsemään alaryhmään seuraavasti:

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia
3. Miten LIFMIORia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIFMIORin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi (katso toinen puoli)

1. Mitä LIFMIOR on ja mihin sitä käytetään

LIFMIOR on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän tulehdusta aiheuttavan toisen proteiinin vaikutuksen. LIFMIOR vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

LIFMIOR-valmistetta käytetään seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyyppeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan psoriaasiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LIFMIORia

Älä käytä LIFMIORia

- jos hoidettava lapsi on allerginen etanerseptille tai LIFMIORin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriisi heti.
- jos lapsella on sepsikseksi kutsuttu vakava verenmyrkytys tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin.
- jos lapsella on jokin infektio. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LIFMIORia.

- **Allergiset reaktiot:** Jos lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää LIFMIORia ja ota yhteys lääkäriisi heti.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata lapsen LIFMIOR-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille, jos lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata lastasi tulehdusten varalta LIFMIOR-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** LIFMIOR-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloositapauksia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot, ja sinulle saatetaan myös tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliinitesti. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaan turvallisuuskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai hän on ollut läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on koskaan aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä lapsellesi tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi ennen LIFMIOR-hoidon aloittamista. LIFMIOR-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa LIFMIORin käyttö.
- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata LIFMIOR-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista; toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa tai kalpeutta. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkinä mahdollisesta hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia LIFMIORin käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmänsairaudet:** Kerro lääkärille jos lapsella on multippeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko LIFMIOR sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sillä LIFMIORia tulee tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos lapsella on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä ennen kuin lapselle annetaan LIFMIORia.

Potilaille, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan.

Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan LIFMIORilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään.

Jotkut LIFMIORilla tai muulla vastaavalla tavalla vaikuttavalla lääkkeellä hoidetut lapset ja nuoret ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset johtivat kuolemaan.

LIFMIOR-hoidon aikana on raportoitu ihosyöpätapauksia. Kerro lääkärille, jos lapselle kehittyi mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia.

- **Vesirokko:** Kerro lääkärille jos lapsi on altistunut vesirokolle LIFMIORin käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Alkoholin käyttö:** LIFMIORia ei tule käyttää liialliseen alkoholin käyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholin käyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** LIFMIORia ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee tarvitseeko lapsi vähemmän diabeteslääkettä LIFMIOR-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista, lasten tulee olla rokotettuja rokotusohjelman mukaisesti ennen LIFMIORin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa LIFMIORin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.
- **Tulehduksellinen suolistosairaus:** LIFMIORilla hoidetuilla, juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalla ilmeni tulehduksellinen suolistosairaus. Kerro lääkärille, jos lapsella ilmenee vatsakrampeja ja -kipua, ripulia, painon laskua tai verta ulosteissa.

LIFMIOR-valmistetta ei tavallisesti saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden lasten entesiittiin liittyvän niveltulehduksen tai alle 12-vuotiaiden lasten nivelpsoriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden lasten psoriaasin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja LIFMIOR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä (esim. anakinraa, abataseptia tai sulfasalatsiinia), myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. LIFMIORia ei saa käyttää anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

LIFMIORia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen. Jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa.

Jos sait LIFMIORia raskauden aikana, vauvasi voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräissä tutkimuksissa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana LIFMIORia käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet LIFMIORia tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut LIFMIORia raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koitava mahdollinen riski. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille LIFMIORin raskaudenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta (lisätietoja on kohdassa 2, ”Rokotteet”).

LIFMIOR-hoidon aikana ei saa imettää, sillä LIFMIOR erittyy äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIFMIORin käytön ei oleteta vaikuttavan kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita.

3. Miten LIFMIORia käytetään

Käyttö lapsille ja nuorille

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että LIFMIORin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostus riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri neuvoo tarkasti miten sinun tulee valmistaa ja mitata sopiva annos.

10 mg:n vahvuus on tarkoitettu lapsille, joiden annos on 10 mg tai vähemmän. Jokainen LIFMIOR 10 mg:n injektiopullo tulee käyttää vain yhteen annokseen ja yhdelle potilaalle ja loput tulee hävittää.

LIFMIOR-valmisteen suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg) kahdesti viikossa tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville potilaille suositeltu annos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg) kerran viikossa. Jos lapsen tila ei ole muuttunut 12 viikossa, lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Antotapa ja antoreitti

LIFMIOR annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

LIFMIOR voidaan ottaa ruuan ja juoman kanssa tai ilman.

Kuiva-aine on liuotettava ennen käyttöä. **Yksityiskohtaiset ohjeet LIFMIORin valmistuksesta ja pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi”.** Älä sekoita LIFMIOR-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päivyriin, minä viikonpäivänä tai -päivinä LIFMIORia pitää käyttää.

Jos käytät enemmän LIFMIORia kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt LIFMIORia enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukana, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat pistää LIFMIORia

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä lääkärin ohjeen mukaan. Mikäli muistat unohtaneesi lääkkeen annostuksen vasta sinä päivänä, kun seuraava pistos annetaan, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat LIFMIORin käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä lapselle LIFMIORia enää lisää, jos jokin seuraavista oireista ilmenee. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu päivystyspoliklinikalle.

- Nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- Kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotus
- Hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- Voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukamat, jotka usein kutiavat).

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikäli lapsella on mikä tahansa yllä olevista oireista, voi se olla merkki LIFMIORin aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, jolloin tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, lapsi saattaa tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutuminen tai pistely, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan tai sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- **Merkit syöpäsairauksista:** Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, joten syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkkejä **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia) ovat kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkkejä lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä ovat painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkkejä **verisuonten tulehtumisesta** ovat kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumoitus ja kutina.

Edellä mainitut ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia, mutta ovat vakavia tiloja (joista jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lapsen kanssa päivystyspoliklinikalle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus). Pistoskohdan reaktiot (näitä reaktioita ei esiinny yhtä usein enää ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen). Joillekin potilaille on kehittynyt LIFMIOR-pistoksen yhteydessä reaktio aiemmin käytettyyn pistoskohtaan.
- **Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).
- **Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, nivel-tulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyyppe) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (lukuun ottamatta melanooma), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus, psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen).
- **Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihiutaleiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, johon liittyy vaikea lihasheikkous ja jonka merkit ja oireet muistuttavat multippeliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan rakkulamuodostukseen ja hilseilyyn iholla, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), maksatulehdus, joka johtuu kehon omasta immuunijärjestelmästä (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen).
- **Hyvin harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden veren solujen tuotanto.
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIFMIORin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Ennen LIFMIOR-liuoksen valmistamista LIFMIOR voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. LIFMIOR on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin LIFMIOR on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin LIFMIOR on hävitettävä (enintään 4 viikkoa siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin. Tämä uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ei saa ylittää pakkauksessa olevaa viimeistä käyttöpäivämäärää.

On suositeltavaa, että LIFMIOR käytetään heti liuoksen valmistamisen jälkeen. Liuos voidaan kuitenkin käyttää 6 tunnin kuluessa, kun sitä on säilytetty alle 25 °C lämpötilassa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas tai sisältää hiukkasia. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIFMIOR sisältää

LIFMIORin vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen LIFMIOR 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi, sisältää 10 mg etanerseptiä. Käyttövalmis liuos sisältää 10 mg/ml etanerseptiä.

Muut aineet ovat:

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi ja trometamoli.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

LIFMIOR 10 mg lasten lääke: kuiva-aine (valkoinen jauhe) valmistetaan liuottimen kanssa valmiiksi injektionesteeksi. Pakkauksessa on 4 kerta-annosinjektiopulloa, 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä, 4 neulaa, 4 injektiopullon liitinosaa (adapteria) sekä 8 alkoholipyyhettä.

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Iso-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

7. Ohjeet LIFMIOR-injektion valmistamiseksi ja antamiseksi

Tämän osan tiedot on jaettu alaryhmiin seuraavasti:

- a. Johdanto**
- b. Pistoksen valmistelu**
- c. LIFMIOR-annoksen valmistelu injektiota varten**
- d. Liuottimen lisääminen**
- e. LIFMIOR-liuoksen vetäminen injektiopullosta**
- f. Neulan kiinnittäminen ruiskuun**
- g. Pistoskohdan valinta**
- h. Pistoskohdan valmistelu ja LIFMIOR-liuoksen pistäminen**
- i. Tarvikkeiden hävittäminen**

a. Johdanto

Seuraavassa selitetään, miten LIFMIOR valmistetaan ja pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lapsesi lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle, miten pistät lääkkeen sekä miten paljon lääkettä annetaan lapselle. Älä yritä pistää ennen kuin olet varma, että ymmärrät miten pistos valmistellaan ja annetaan.

Tätä injektiota ei tule sekoittaa samaan ruiskuun tai injektiopulloon muun lääkkeen kanssa. Katso kohta 5 ohjeet, miten LIFMIORia säilytetään.

b. Pistoksen valmistelu

- Pese kädet kunnolla.
- Valitse puhtas, hyvin valaistu, tasainen työskentelyalusta.
- Annospakkauksessa tulee olla alla luetellut tarvikkeet. (Ellei näin ole, älä käytä tätä annospakkausta vaan ota yhteys apteekkiin). Käytä vain pakkauksessa olevia tarvikkeita. **ÄLÄ** käytä mitään muuta ruiskua.

1 LIFMIOR-injektiopullo

1 esitäytetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä liuotinta (injektionesteisiin käytettävä vesi)

1 neula

1 injektiopullon liitinosa (adapteri)

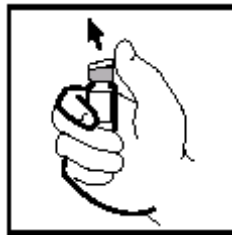
2 alkoholipyyhettä

- Tarkasta viimeiset käyttöpäivämäärät sekä injektiopullon että ruiskun nimilapusta. Niitä ei pidä käyttää merkityn ajankohdan jälkeen.

c. LIFMIOR-annoksen valmistelu injektiota varten

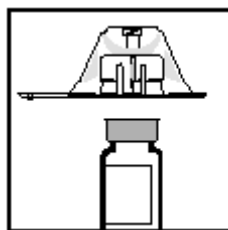
- Tyhjennä annospakkaus.
- Poista LIFMIOR-injektiopullon muovinen korkinsuojus (katso kuva 1). **ÄLÄ** poista harmaata tulppaa äläkä alumiinirengasta injektiopullon suulta.

Kuva 1

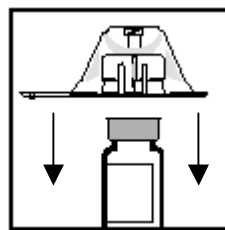


- Pyyhi LIFMIOR-injektiopullon harmaa tulppa uudella alkoholipyyhkeellä. Puhdistamisen jälkeen älä kosketa tulppaa käsillä, älä myöskään anna sen koskettaa muita pintoja.
- Laita LIFMIOR-injektiopullo pystyasentoon puhtaalle, tasaiselle alustalle.
- Poista adapteripakkauksen paperisuoja.
- Pidä adapteri muovikotelossa ja aseta se LIFMIOR-injektiopullon päälle niin, että adapterin piikki kohdistuu keskelle injektiopullon kumikorkin ympäröivää keskiosaa (katso kuva 2).
- Pidä pullo tiukasti paikallaan tasaisella alustalla yhdellä kädellä. Paina toisella kädellä adapteripakkausta **TIUKASTI KOHTISUORAAN ALASPÄIN**, kunnes tunnet adapteripiikin läpäisevän kumitulpan ja **TUNNET JA KUULET ADAPTERIN REUNOJEN LUKKIUTUVAN PAIKOILLEEN** (katso kuva 3). **ÄLÄ** paina adapteria alaspäin yhtään vinossa kulmassa (katso kuva 4). Tärkeätä on, että adapterin piikki läpäisee injektiopullon kumitulpan kokonaan.

Kuva 2

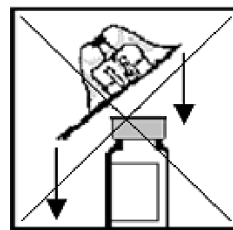


Kuva 3



OIKEIN

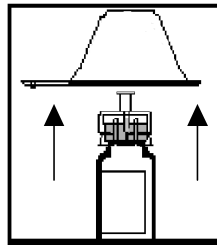
Kuva 4



VÄÄRIN

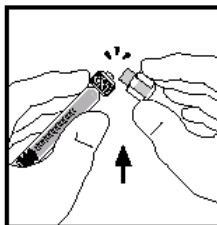
- Pidä pullosta kiinni toisella kädellä ja poista adapterin muovikotelo (katso kuva 5).

Kuva 5



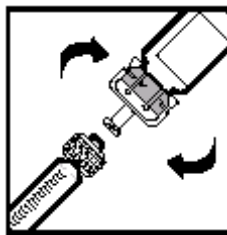
- Poista ruiskun kärjen kuminen suoja katkaisemalla valkoinen korkki lävistyksen kohdalta. Tämä tapahtuu pitämällä sormilla kiinni valkoisen korkin kauluksesta ja kääntämällä toisella kädellä korkin kärjestä ensin alas ja sitten ylös, kunnes se katkeaa (katso kuva 6). **ÄLÄ poista ruiskuun paikoilleen jäävää valkoista kaulusosaa.**

Kuva 6



- Älä käytä ruiskua, jos ruiskun kärjen ja korkin kauluksen välinen suoja on valmiiksi rikki. Aloita alusta käyttäen toista annospakkausta.
- Yhdistä ruisku adapteriin pitämällä yhdellä kädellä kiinni ruiskun lasisäiliöstä (ei valkoisesta kauluksesta) ja toisella adapterista (ei injektiopullosta) ja aseta ruiskun kärki adapterin aukkoon. Käännä ruiskua myötäpäivään, kunnes se on kunnolla kiinnittynyt (katso kuva 7).

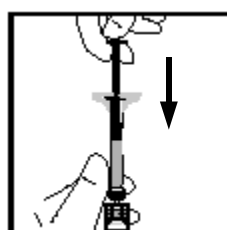
Kuva 7



d. Liuottimen lisääminen

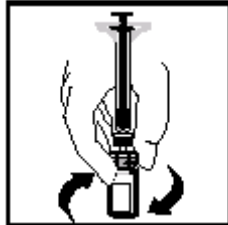
- Pidä pullo paikallaan tasaisella alustalla. Paina mäntää ERITTÄIN HITAASTI, kunnes kaikki liuotin on injektiopullossa. Tämä vähentää vaahtoamista (kuplan muodostusta) (katso kuva 8).
- Kun liuotin on lisätty LIFMIOR-injektiopulloon, mäntä saattaa nousta itsestään. Tämä johtuu ilmanpaineesta eikä siitä tarvitse huolestua.

Kuva 8



- Ruisku edelleen injektiopulloon kiinnitettynä, liikuttele injektiopulloa varovasti pyörivin liikkein muutaman kerran, jotta jauhe liukenee (katso kuva 9). **ÄLÄ** ravista injektiopulloa. Odota kunnes kaikki jauhe on liennut (yleensä alle 10 minuuttia). Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Hiukan valkoista vaahtoa voi jäädä injektiopulloon - tämä on normaalia. **ÄLÄ** käytä LIFMIORia, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liennut 10 minuutissa. Aloita alusta käyttäen toista annospakkausta.

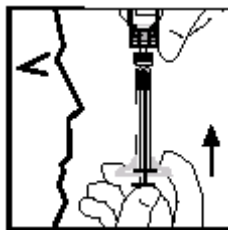
Kuva 9



e. **LIFMIOR-liuoksen vetäminen injektiopullosta**

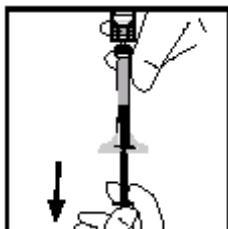
- Lääkärin tai hoitajan tulee olla antanut ohjeet tarkasta määrästä, joka vedetään injektiopullosta. Jos näin ei ole, ota yhteys lääkäriin.
- Ruisku edelleen injektiopulloon ja adapteriin kiinnitettynä pidä injektiopulloa ylösalaisin silmäkorkeudella. Paina mäntä kokonaan ruiskun sisään (katso kuva 10).

Kuva 10



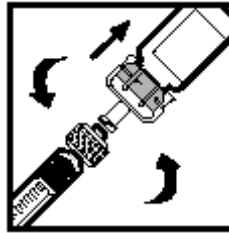
- Vedä tämän jälkeen mäntää hitaasti taaksepäin, jotta neste vetäytyy ruiskuun (katso kuva 11). Vedä vain lääkärin määräämä annos. Kun olet vetänyt LIFMIOR-liuoksen pullosta, ruiskussa saattaa olla ilmaa. Älä ole huolissasi, sillä tulet poistamaan ilman myöhemmässä vaiheessa.

Kuva 11



- Pitäen injektiopulloa ylösalaisin irrota ruisku adapterista kiertämällä sitä vastapäivään (katso kuva 12).

Kuva 12

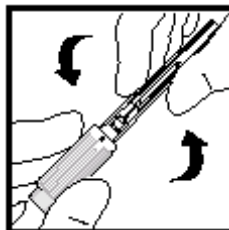


- Laita täytetty ruisku puhtaalle, tasaiselle alustalle. Varmista, ettei kärki kosketa mihinkään. Varo ettet paina mäntää alas.

f. Neulan kiinnittäminen ruiskuun

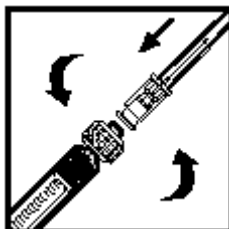
- Neula on pakattu muovisuojaan, jotta se pysyy steriilinä.
- Avaa muovisuoja pitämällä kiinni toisella kädellä lyhyestä, leveästä osasta ja toisella suojan pidemmästä osasta.
- Riko sinetti kääntämällä isompi pää alas ja sitten ylös, kunnes sinetti katkeaa (katso kuva 13).

Kuva 13



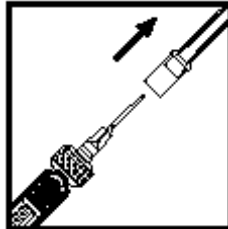
- Kun sinetti on poikki, poista muovisuojuksen lyhyt, leveä pää.
- Neula jää pakkauksen pitkään osaan.
- Pidä neula ja suoja toisessa kädessä, ota ruisku ja aseta ruiskun kärki neulan aukkoon.
- Kiinnitä ruisku neulaan kiertämällä ruiskua myötäpäivään, kunnes se on kunnolla kiinnittynyt (katso kuva 14).

Kuva 14



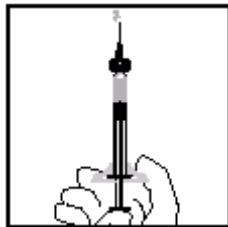
- Poista neulan suojus neulasta vetämällä lujasti suoraan ruiskusta pois päin. Varo ettet koske neulaan tai ettei neula osu mihinkään (katso kuva 15). Ole varovainen, ettet taivuta tai väännä neulan suojusta poistamisen yhteydessä, jottei neula vahingoitu.

Kuva 15



- Pidä ruisku pystyasennossa ja poista mahdolliset ilmakuplat työntämällä mäntää hitaasti, kunnes ilma on poistunut (katso kuva 16).

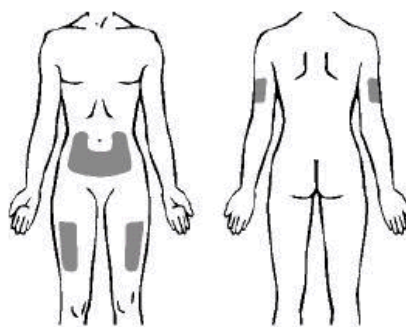
Kuva 16



g. Pistoskohdan valinta

- LIFMIORin pistoskohdiksi suositellaan kolmea kohtaa: (1) etureiden keskiosa; (2) vatsa, paitsi navanalue 5 cm:n säteellä; ja (3) olkavarren ulkosyrjä (katso kuva 17). Jos annat pistoksen itsellesi, älä käytä pistoskohtana olkavarren ulkosyrjää.

Kuva 17

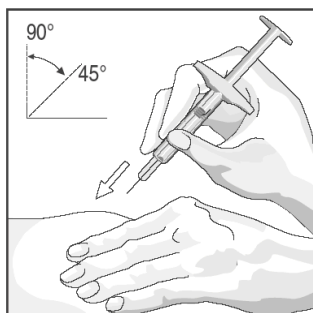


- Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan. Uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm:n päähän vanhasta. Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova. Vältä myös kohtia, joissa on arpikudosta tai arpia. (Voi olla hyödyllistä merkitä muistiin aiemmat pistoskohdat.)
- Jos lapsella on psoriaasi, vältä pistämistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville tai hilseileville iholäiskille (”psoriaasiläiskät”).

h. Pistoskohdan valmistelu ja LIFMIOR-liuoksen pistäminen

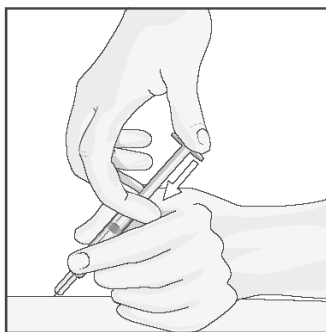
- Pyyhi ihokohta, johon LIFMIOR on tarkoitus pistää, uudella alkoholipyyhkeellä pyörivin liikkein. **ÄLÄ** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.
- Kun puhdistettu ihoalue on kuivunut, purista ja pidä sitä napakassa otteessa toisella kädellä. Pidä ruiskua toisessa kädessä kuten kynää.
- Työnnä neula nopealla, terävällä liikkeellä ihon läpi 45–90 asteen kulmassa (katso kuva 18). Paina neula ihon sisään aivan neulan tyveen asti. Kokemuksen myötä löydät neulalle pistoskulman, joka tuntuu lapsesta miellyttävältä. Ole varovainen, ettet pistä neulaa ihoon liian hitaasti tai liian suurella voimalla.

Kuva 18



- Kun neula on kokonaan ihon sisällä, päästä toisen käden ote ihopoimusta. Jotta ruiskun asento pysyy vakaana, pidä vapautuneella kädellä kiinni ruiskun kannasta. Paina ruiskun mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko liuos on injisoitu (katso kuva 19).

Kuva 19



- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta pitämällä se huolellisesti samassa kulmassa kuin pistäessäsi.
- Paina pumpulisykeröllä pistoskohtaa 10 sekunnin ajan. Vähäistä vuotoa voi esiintyä. **ÄLÄ** hiero pistoskohtaa. Sidettä voidaan käyttää tarvittaessa.

i. Tarvikkeiden hävittäminen

- Ruiskua ja neuloja **EI** saa käyttää uudelleen. Hävitä ruisku ja neulat lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jotka tuntevat LIFMIORin.