

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOOSTUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIFMIOR 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kinaatise proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH<sub>2</sub>- ja CH<sub>3</sub>-regioone, kuid mitte IgG1 CH<sub>1</sub>-regiooni.

Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on  $1,7 \times 10^6$  ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber)

Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

LIFMIOR kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

LIFMIOR-i võib kasutada monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

LIFMIOR on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda eelnevalt ei ole ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et LIFMIOR üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

#### Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

LIFMIORI kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

#### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et LIFMIOR parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatiüpidtega patsientidel perifeerset liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

#### Aksiaalne spondüloartriit

##### Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

##### Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) tase tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d).

##### Naastuline psoriaas

Keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaad või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

##### Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

LIFMIOR-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. LIFMIORiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

LIFMIOR on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

#### Annustamine

##### Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

##### *Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

### *Naastuline psoriaas*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi LIFMIORiga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi LIFMIORiga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

### Eripopulatsioonid

#### *Neeru- ja maksakahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

#### *Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

#### *Lapsed*

##### Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada LIFMIORI kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel LIFMIORI üldjuhul ei kasutata.

##### Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei ole 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine LIFMIORiga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta LIFMIORI üldjuhul ei kasutata.

### Manustamisviis

LIFMIORI manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb LIFMIORI süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

LIFMIOR-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (esitada) selgelt patsiendi kaardis.

##### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi LIFMIORiga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 47 kuni 300 tundi).

Seoses LIFMIORi kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõpeti mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel LIFMIOR-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. LIFMIORi manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. LIFMIORi kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla LIFMIOR-ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvad või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kattearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

##### Tuberkuloos

LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist LIFMIORiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi LIFMIORiga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist LIFMIORiga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda LIFMIORiga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal LIFMIORiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv kõha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

##### B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne LIFMIORiga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi

viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. LIFMIORi manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi LIFMIORiga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

#### C-hepatiidi süvenemine

LIFMIORi saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb LIFMIORi kasutada ettevaatusega.

#### Samaaegne ravi anakinraga

LIFMIORi ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult LIFMIORi manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata LIFMIORi ja anakinrat koos kasutada (vt lõik 4.5 ja 4.8).

#### Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja LIFMIORi samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Allergilised reaktsioonid

LIFMIORi kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariaid. Üks või mitme millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb LIFMIOR-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

#### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh LIFMIOR, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus LIFMIORiga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilisteipilüütilikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis ilenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks LIFMIOR-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

LIFMIORi ohu- ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

#### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

##### Soliidttumored ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kõrvsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvaja või soliidttumorete tekkimist. Kui

kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel  $\leq 18$  aasta vanused) on esinenud turuletulekujärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja.

Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

#### *Nahavähid*

TNF-antagonistide, sealhulgas LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. LIFMIORiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines LIFMIORi kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

#### Vaktsineerimised

Samaaegselt LIFMIORiga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidel, kes saavad LIFMIORi. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud teepäripildas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti. Nad said veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik LIFMIORi saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade titer oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel LIFMIORi saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes LIFMIORi mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

#### Antikehade teke

LIFMIOR-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

#### Hematoloogilised reaktsioonid

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeeniat ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud fataalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesis patsientide ravimisel LIFMIORiga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui LIFMIOR-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäired või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, nõhe). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia rünnak kinnitust, tuleb LIFMIORi manustamine lõpetada.

#### Neuroloogilised häired

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud LIFMIORiga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel haiguse ägenemist. LIFMIORi määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

#### Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane LIFMIORI või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. LIFMIORI pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

LIFMIORI kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

#### Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele LIFMIORI määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on teatatud LIFMIORI võtvate patsientide südame paispuudulikkuse vähenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame- või vaskulaarhaigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suurema kliinilist uuringut, mis hindasid LIFMIORI kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi LIFMIORiga.

#### Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks LIFMIORI või platseebot, ei olnud LIFMIOR efektiivne ning LIFMIORiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi LIFMIORI alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik LIFMIORI kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

#### Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus osales täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka LIFMIORI (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid, et LIFMIOR oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte rühma) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem LIFMIORI saanud isikute grupis. LIFMIORI kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

#### Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimite kasutavatel patsientidel on esinenud pärast LIFMIORI-ravi alustamist hüopoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

#### Infusioonid

##### Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel LIFMIORI kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

## Lapsed

### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne LIFMIOR-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiiit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti LIFMIORiga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiiti (vt lõik 4.8).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud LIFMIORi ja anakinraga, on ilmnunud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii LIFMIORi kui anakinrat, täheldati suurenenud tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult LIFMIORiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna LIFMIORi ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

### Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja LIFMIORi samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati LIFMIORi lisamisel sulfasalasiinile suure valgeliiblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult LIFMIORi või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui LIFMIORi manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittekortikosteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

## 4.6 Fertiliilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasedumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist LIFMIOR-ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud

tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. LIFMIORi võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal LIFMIORiga ravitud naispatsientide imiku vere seerumis. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusohu. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast LIFMIORi annust.

#### Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja selle avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või LIFMIOR-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja LIFMIORi ravist saadavat kasu emale.

#### Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on LIFMIORi puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu LIFMIOR mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel LIFMIORiga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikke infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on LIFMIORi kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kõhu- ja kõhu- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. LIFMIORi kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organ-süsteemi klass                                                          | Väga sage $\geq 1/10$                                                                             | Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$                                                                           | Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$                                                                               | Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$                                                                                                                                                                               | Väga harv $< 1/10\,000$ | Esinemis-sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Infektsioon (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |                                                                                                           | Tõsised infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sealhulgas invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                         | B-hepatiidi taaskoormamine, <i>Listeria</i>                             |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                                                                   |                                                                                                           | Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)                                                                               | Malignane melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia                                                                                                                                                                |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)                                    |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                  |                                                                                                   |                                                                                                           | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia                                                                | Pantsütopeenia*                                                                                                                                                                                                     | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*       |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                                                                   | Allergia, allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), auto-antikehade moodustumine* | Vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos                                                                                                                   |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                                  |
| Närvisüsteemi häired                                                          |                                                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                      | <i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu                                                                      |                         |                                                                         |

| Organ-süsteemi klass                                       | Väga sage<br>≥1/10 | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                                                                                                                                                                           | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Väga harv<br><1/10 000                      | Esinemis-<br>sagedus<br>teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevate<br>andmete<br>alusel) |
|------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                    |                              |                                                                                                                                                                                                               | nägemisnärvi<br>põletiku ja<br>seljaajupõletiku<br>nähud (vt lõik<br>4.4), perifeersed<br>demüeliniseerivad<br>nähud, sealhulgas<br>Guillaini-Barré<br>sündroom,<br>krooniline<br>põletikuline<br>demüeliniseeriv<br>polüneuropaatia,<br>demüeliniseeriv<br>polüneuropaatia ja<br>multifokaalne<br>motoorne<br>neuropaatia (vt<br>lõik 4.4),<br>kramplihoo |                                             |                                                                                            |
| Silma<br>kahjustused                                       |                    |                              | Uveiit, skleriit                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                             |                                                                                            |
| Südame häired                                              |                    |                              | Kongestiivse<br>südamepuudulikkuse<br>ägenemine<br>(vt lõik 4.4)                                                                                                                                              | Kongestiivse<br>südamepuudulikkuse<br>esmakordne<br>avaldumine (vt<br>lõik 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                             |                                                                                            |
| Respiratoorsed<br>, rindkere ja<br>mediastiinumi<br>häired |                    |                              |                                                                                                                                                                                                               | Interstitsiaalne<br>kopsuhaigus<br>(sealhulgas<br>pneumoniit ja<br>kopsufibroos)*                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                             |                                                                                            |
| Maksa ja<br>sapiteede<br>häired                            |                    |                              | Maksaensüümide<br>aktiivsuse tõus*                                                                                                                                                                            | Autoimmuunne<br>hepatiit*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                             |                                                                                            |
| Naha ja<br>nahaaluskoe<br>kahjustused                      |                    | Pruritus,<br>lööve           | Angioödeem,<br>psoriaas<br>(sealhulgas uus<br>puhang või<br>süvenemine ja<br>pustuloosne<br>(mädavilliline)<br>vorm, peamiselt<br>peopesades ja<br>jalataldadel),<br>urtikaaria,<br>psoriaasisarnane<br>lööve | Stevensi-Johnsoni<br>sündroom,<br>kutaanne vaskuliit<br>(sealhulgas<br>ülitundlikkus-<br>vaskuliit),<br>multiformne<br>erüteem,<br>lihhenoidsed<br>reaktsioonid                                                                                                                                                                                            | Toksiline<br>epi-<br>dermaalne<br>nekrolüüs |                                                                                            |

| Organ-süsteemi klass                                     | Väga sage<br>≥1/10                                                                                                   | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100 | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                             | Väga harv<br><1/10 000 | Esinemissagedus<br>teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevate<br>andmete<br>alusel) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Lihask-skeleti<br>ja sidekoe<br>kahjustused              |                                                                                                                      |                              |                                     | Naha<br>erütematoosne<br>luupus,<br>subakuutne naha<br>erütematoosne<br>luupus,<br>luupusesarnane<br>sündroom |                        |                                                                                       |
| Üldised häired<br>ja manustamis-<br>koha<br>reaktsioonid | Süstekoha<br>reaktsi-<br>oonid<br>(sealhulgas<br>veritsus,<br>verevalum,<br>erüteem,<br>sügelus,<br>valu,<br>turse)* | Püreaksia                    |                                     |                                                                                                               |                        |                                                                                       |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

##### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired*

Kliinilistes uuringutes sai LIFMIORI 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning LIFMIORiga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati LIFMIORI saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhtu teatati kuni 2,5 aastat kestnud toetluspimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti LIFMIORiga.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti LIFMIORiga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletuleku järgsel perioodil (vt lõik 4.4).

##### *Süstekoha reaktsioonid*

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem LIFMIORI saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. LIFMIOR-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süsteukohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l LIFMIORiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud

patsientidest.

#### *Tõsised infektsioonid*

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud LIFMIORiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi LIFMIORi, metotreksaati ning LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et LIFMIORiga metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

LIFMIORi või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. LIFMIORiga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, mädasiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltplimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

LIFMIORi kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeene hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tüveerkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuvahaigus (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast LIFMIOR-ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi LIFMIORiga suurendada suremust.

Seoses LIFMIORiga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõtohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute kogumandates oli LIFMIORi kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

#### *Autoantikehad*

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA test positiivseks ( $\geq 1:40$ ) suuremal hulgal LIFMIORiga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-rakssikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% LIFMIORiga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% LIFMIORiga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti LIFMIORiga ning kellel tekkisid kardiolipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise LIFMIOR-ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

### *Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia*

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati LIFMIORI samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult LIFMIOR-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv  $<1000/\text{mm}^3$ ). Ühe neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute toetelpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute toetelpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, pödes 43 last 69-st (62%) LIFMIORI 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga LIFMIORI-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel LIFMIORI, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes pödesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9%

patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Turuletulekujärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [Välisele lingile](#).

### **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne kallistustasutus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg LIFMIORi kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. LIFMIORil puudub teadaolev mürgisus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgele TNF-tasemele psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureeriv inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvad vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

#### Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise

pärssimine rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

#### Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrolliga uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel.

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel sümptomid ei olnud vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (DMARD) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg LIFMIORI või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: LIFMIOR-rühmas vastavalt 62% ja 69% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: LIFMIOR-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel LIFMIOR vs. platseebot  $p < 0,01$ .

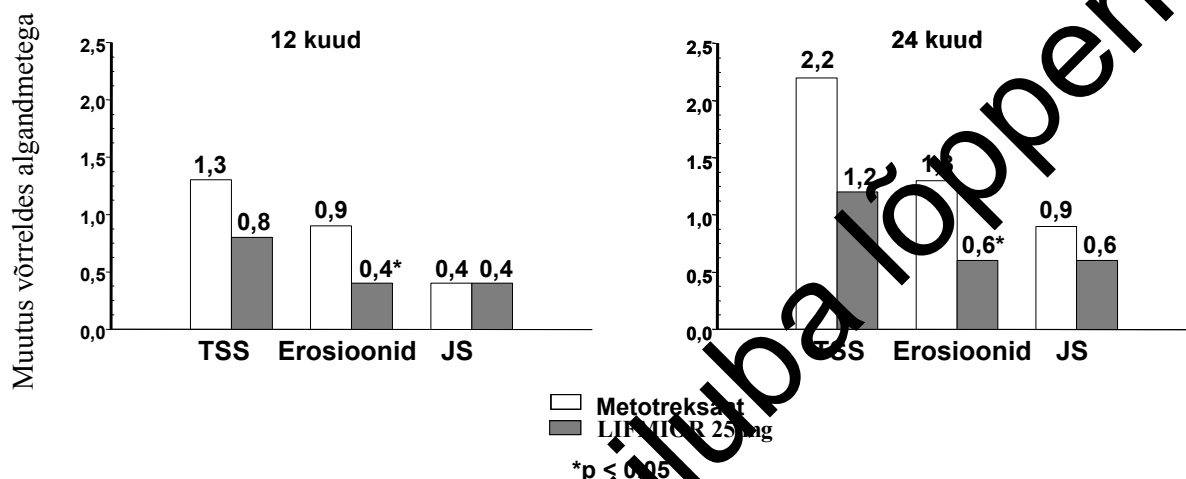
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati LIFMIORI, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. LIFMIORiga ravitud patsientide hulgas ilmnis kliiniline vastus enamasti 1-2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest. 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebot ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. LIFMIOR oli oluliselt efektiivsem kui platseebot, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnis kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

LIFMIORI manustamise katkestamisel ilmnisid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim LIFMIOR-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus LIFMIOR-ravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi LIFMIOR-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud. LIFMIORI manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. LIFMIORI annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg LIFMIORiga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. LIFMIORI 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilise kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg LIFMIORiga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaadi ja 25 mg LIFMIORI saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

#### Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel ainult LIFMIORI (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe nädalst modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid eharastunud.

LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning BAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärtelt suuremad kui mõlemat ravimit monoteeraapias saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni olulisi eeliseid, võrreldes LIFMIORI monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga.

#### Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

| Tulemusnäitaja                      | Metotreksaat<br>(n=228) | LIFMIOR<br>(n=223) | LIFMIOR +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                    |                                      |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%              | 74,5% <sup>†,ϕ</sup>                 |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%              | 63,2% <sup>†,ϕ</sup>                 |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%              | 39,8% <sup>†,ϕ</sup>                 |

**Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**

| Tulemusnäitaja                     | Metotreksaat<br>(n=228) | LIFMIOR<br>(n=223) | LIFMIOR +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>DAS</b>                         |                         |                    |                                      |
| Algne skoor <sup>b</sup>           | 5,5                     | 5,7                | 5,5                                  |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup> | 3,0                     | 3,0                | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| Remissioon <sup>c</sup>            | 14%                     | 18%                | 37% <sup>†,ϕ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                         |                         |                    |                                      |
| Algne                              | 1,7                     | 1,7                | 1,8                                  |
| 52. ravinädalal                    | 1,1                     | 1,0                | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                   |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

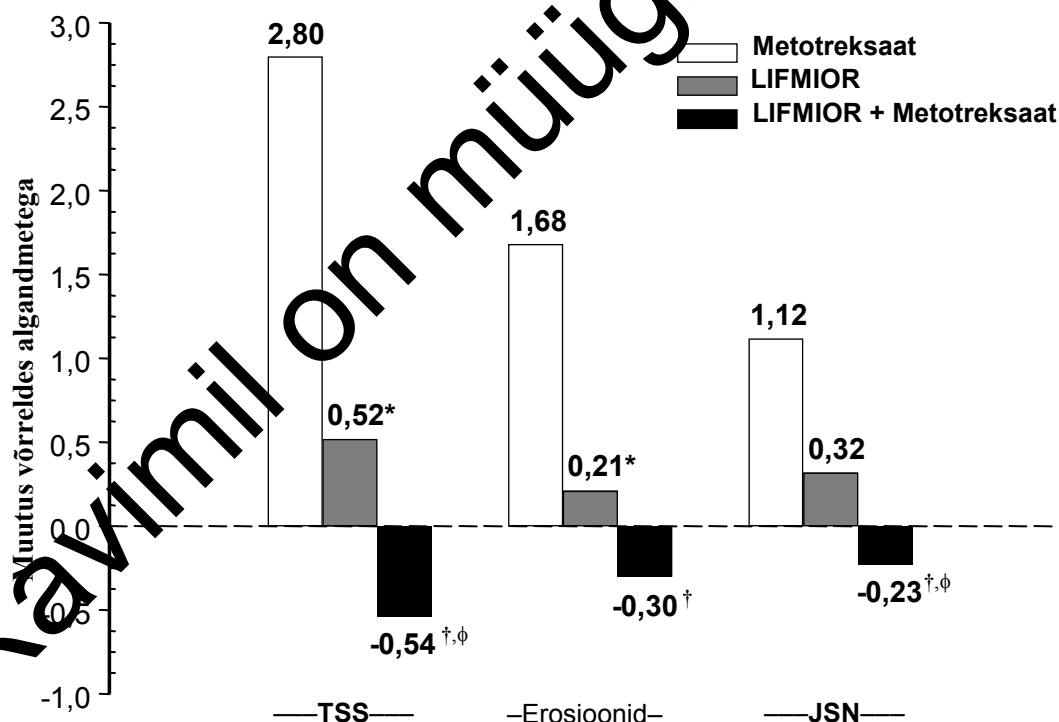
b: : Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

Radiograafiline progresseerumine oli LIFMIOR-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapia raviskeemi (vt allpool toodud tulemusi).

**Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)**



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: \*p<0,05 LIFMIOR vs. metotreksaat,

†=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes LIFMIORI monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast LIFMIORI monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus  $\leq 0,5$ ), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast LIFMIORI/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult LIFMIORI ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus LIFMIORI ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg LIFMIORI (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas. Kahe LIFMIORI ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimealt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 12. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18–70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalliigeste põletik, (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) neutrofiilne artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi samane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiendid olid eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg LIFMIORI (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

### Platseebokontrolliga uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel

| Psoriaatilise artriidi ravivastus | Patsientide protsent |                               |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|
|                                   | Platseebo<br>n=104   | LIFMIOR <sup>a</sup><br>n=101 |
| <b>ACR 20</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 15                   | 59 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 13                   | 50 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 50</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 4                    | 38 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 4                    | 37 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 70</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 0                    | 11 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 1                    | 9 <sup>c</sup>                |
| <b>PsARC</b>                      |                      |                               |
| 3. kuu                            | 31                   | 72 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 23                   | 70 <sup>b</sup>               |

a: 25 mg LIFMIORi subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said LIFMIORi, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. LIFMIOR andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas ( $p < 0,001$ ), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. LIFMIORiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ( $p < 0,001$ ).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhiseel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumise ta patsientide osakaal (TSS muutus  $\leq 0,5$ ) 12. kuul LIFMIORi rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%,  $p \leq 0,001$ ). LIFMIORi mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

### Sharpe'i vildskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

|         | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| Aeg     |                      |                           |
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a:  $p = 0,0001$ .

LIFMIORiga ravimise tulemusena paranes topletpimedal perioodil patsientide füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

LIFMIORi efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähesa arvu tõttu.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

### Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said LIFMIOR-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg LIFMIORI (võttes arvesse annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmase efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas  $\geq 20\%$  paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnas (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumine alles jäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus LIFMIOR-ravi võrreldes platseeboga ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal oluliselt efektiivsemaks.

| Platseebokontrolliga uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel |                      |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|
|                                                                                 | Patsientide protsent |                  |
| Anküloseeriva spondüliidi ravivastus                                            | Platseebo<br>N=139   | LIFMIOR<br>N=138 |
| ASAS 20                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 22                   | 46 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 27                   | 60 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 23                   | 58 <sup>a</sup>  |
| ASAS 50                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 7                    | 24 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 13                   | 45 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 10                   | 42 <sup>a</sup>  |
| ASAS 70                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 2                    | 12 <sup>b</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 7                    | 29 <sup>b</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 5                    | 28 <sup>b</sup>  |
| a: p<0,001, LIFMIOR vs. platseebo                                               |                      |                  |
| b: p=0,002, LIFMIOR vs. platseebo                                               |                      |                  |

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg LIFMIORI (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg LIFMIORI ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

### Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis LIFMIOR statistiliselt olulise paranemise ASAS 40, ASAS 20, ASAS 5/6 osas. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

### Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

| Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal | Platseebo<br>N=106...109* | LIFMIOR<br>N=103...105* |
|----------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7 <sup>a</sup>         | 32,4 <sup>b</sup>       |
| ASAS 20                                      | 36,7 <sup>a</sup>         | 52,4 <sup>c</sup>       |
| ASAS 5/6                                     | 40,4 <sup>a</sup>         | 33,0 <sup>a</sup>       |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,7 <sup>a</sup>         | 24,8 <sup>c</sup>       |
| BASDAI***50                                  | 23,9                      | 43,8 <sup>b</sup>       |

\*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid lõpptulemuse kohta

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a:  $p < 0,001$ , b:  $p < 0,01$  ja c:  $p < 0,05$ , vastavalt LIFMIORI ja platseebo vahel

LIFMIORI saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli LIFMIORiga ravitud patsientidel ( $n=95$ ) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ( $n=105$ ) muutusega 0,8 ( $p < 0,001$ ). 104. nädalal oli kõikidel LIFMIORiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ( $n=153$ ) ning 1,4 lülisamba skooris ( $n=154$ ).

Võrreldes platseeboga näitas LIFMIOR 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervises seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

LIFMIORI saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidi (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

### Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI  $< 50$  või PGA

vähem kui “hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

LIFMIORI efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid LIFMIORI muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati LIFMIORI ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükskorda kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg LIFMIORI ( $n=57$ ) või platseebile ( $n=55$ ) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. LIFMIORI manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud LIFMIORI annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud LIFMIORiga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse valimise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg LIFMIORI või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg LIFMIORI või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg LIFMIORI ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli LIFMIORiga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ( $p<0,0001$ ). 24. nädalal oli LIFMIORI grupis 56% patsientidest saavutatud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

### Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

| Ravivastus<br>(%)                                       | -----Uuring 2-----          |                   |         |       |       | -----Uuring 3-----          |                |         | -----Uuring 4-----         |                    |        |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------|-------|-------|-----------------------------|----------------|---------|----------------------------|--------------------|--------|
|                                                         | Platseebo<br>n=166<br>nd 12 | -----LIFMIOR----- |         |       |       | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----LIFMIOR-- |         | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----LIFMIOR--     |        |
|                                                         |                             | ---               |         |       |       |                             | -----          |         |                            | ---                |        |
|                                                         |                             | 25 mg             | 50 mg   |       |       |                             | 25 mg          | 50 mg   |                            | 50 mg              | 50 mg  |
|                                                         |                             | 2 korda           | 2 korda |       |       |                             | 2 korda        | 2 korda |                            | 1 kord             | 1 kord |
|                                                         | n=166                       | n=166             | n=164   | n=164 | n=193 | n=196                       | n=196          | n=46    | n=96                       | n=90               |        |
|                                                         | nd 12                       | nd 12             | nd 12   | nd 12 | nd 12 | nd 12                       | nd 12          | nd 12   | nd 12                      | nd 24 <sup>a</sup> |        |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*               | 39      | 49*   | 55    | 4                           | 39*            | 57*     | 4                          | 39*                | 64     |

\* p≤0,0001, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline hindamine). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24. nädalane ravi lõpuni.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥150, võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järkjärgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks LIFMIORI kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (87%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma LIFMIORI annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastuse paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli LIFMIORI ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) (p<0,0001). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles LIFMIORI kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

#### LIFMIORI-vastased antikehad

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni

antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, psoriaasiga lastel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

LIFMIORI ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi süütmitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ( $\leq 0,2$  mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) LIFMIORI subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks gruppiks: üks grupp jäi LIFMIORI-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti  $\geq 30\%$  paranemise või vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja  $\geq 30\%$  halvenemise või mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus  $\geq 30\%$  ulatuses kolmes kuuest ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt LIFMIORI, võrreldes 20-l patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). LIFMIORiga ravitud patsientide gruppis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt LIFMIORI, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

Helepool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) LIFMIORI-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

LIFMIORI monoterapia ( $n=103$ ), LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni ( $n=294$ ) või metotreksaadi monoterapia ( $n=197$ ) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga

seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) LIFMIORI annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid LIFMIORiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest LIFMIORiga. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud LIFMIORI soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise mõju pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga lapsed

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määrituna arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud eile ebapiisav.

Patsientidele manustati LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli LIFMIORI ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

|                                  | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg üks kord<br>nädalas<br>(N=106) | Platseebo<br>(N=105) |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>                               | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>                               | 24 (23%)             |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                               | 14 (13%)             |

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a.  $p < 0,0001$ , võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud äärmiseperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti rühma LIFMIORI rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

LIFMIORI annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eeltoodud kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus LIFMIORiga oli üldiselt võrreldav selle 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

#### Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon

saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg LIFMIORI nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg LIFMIORI manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg LIFMIORI manustamisel kaks korda nädalas ( $n=16$ ) vastavalt:  $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$  vs.  $2,6 \text{ mg/l}$ ,  $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$  vs.  $1,4 \text{ mg/l}$  ja osaline AUC  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$  vs.  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis on etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas ( $N=148$ ).

### Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab bieksponeentsiaalne kesksentraalne etanertsepti jaotusruumala on  $7,6 \text{ l}$ ; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala  $10,4 \text{ l}$ .

### Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu  $0,066 \text{ l/h}$  reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ( $0,11 \text{ l/h}$ ). LIFMIORI farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

### Lineaarsus

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

#### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

#### *Eakad*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni populatsiooni farmakokineetika uuringutes analüüsiti kõrge vanuse mõju. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg LIFMIORi 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilistes uuringutes LIFMIORiga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on LIFMIOR loetud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomauuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

LIFMIOR ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksiliseid sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel.

LIFMIOR ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalasi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED AINED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

mannitool (E421)

sahharoos

trometamool

#### Lahusti

süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle

säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit võib säilitada kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

#### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkorkiga. LIFMIORI turustatakse koos eeltäidetud süstlatega, mis sisaldavad süstevett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist.

Pakend sisaldab 4, 8 või 24 viaali LIFMIORiga, 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt lahustiga, 4, 8 või 24 nõela, 4, 8 või 24 viaaliadapterit ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

##### Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

LIFMIOR lahustatakse enne kasutamist 1 ml süsteeves ja manustatakse subkutaanse süstena.

LIFMIOR ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteevega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul peale lahustamist). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase või kahvatupruuni värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. LIFMIORI ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

### 8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

### 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIFMIOR 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas.

LIFMIOR 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

LIFMIOR 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 25 mg etanertsepti.

LIFMIOR 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on loodud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi sideva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH<sub>2</sub>- ja CH<sub>3</sub>-regioone, kuid mitte IgG1 CH<sub>1</sub>-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on  $1,7 \times 10^6$  ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

LIFMIOR kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

LIFMIORi võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

LIFMIOR on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda eelnevalt ei ole ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et LIFMIOR üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

### Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

LIFMIORi kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseervate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et LIFMIOR parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sünnimääriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

### Aksiaalne spondüloartriit

#### Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kellel tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPV) -ga.

### Naastuline psoriaas

Keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiin, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

### Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

LIFMIOR-i viiakse alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. LIFMIORiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

LIFMIOR on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

### Annustamine

#### *Reumatoidartriit*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORi manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

#### *Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORi manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinäda jooksul. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### *Naastuline psoriaas*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORi manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi LIFMIORiga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi LIFMIORiga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

#### Eripopulatsioonid

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

##### *Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

##### *Lapsed*

LIFMIORi annus pediaatrilistel patsientidel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbri ravimpreparaate (vt ülalpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või raskem võib annuse määrata püsiannusega eeltäidetud süstlaga või pen-süstliga.

##### *Juveniilne idiopaatiline artriit*

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registreeriminevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada LIFMIORi kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel LIFMIORi üldjuhul ei kasutata.

##### *Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)*

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine LIFMIORiga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta LIFMIORi üldjuhul ei kasutata.

## Manustamisviis

LIFMIORI manustatakse subkutaanse süstena (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

LIFMIOR-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (esitada) selgelt patsiendi kaardile.

#### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi LIFMIORiga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusajaks on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses LIFMIORI kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavad seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhte tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsientidel, kes on endemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel LIFMIOR-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. LIFMIORI manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. LIFMIORI kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla LIFMIOR-ravi määramisel patsientidel, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavatel kaasuvail haigusil (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

#### Tuberkuloos

LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälise tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist LIFMIORiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloosi või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi LIFMIORiga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist LIFMIORiga alustada latentse tuberkuloosi ravi

tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda LIFMIORiga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal LIFMIORiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

#### B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne LIFMIORiga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. LIFMIORI manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastast ravi ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi LIFMIORiga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

#### C-hepatiidi süvenemine

LIFMIORI saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb LIFMIORI kasutada ettevaatusega.

#### Samaaegne ravi anakinraga

LIFMIORI ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult LIFMIORI manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata LIFMIORI ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja LIFMIORI samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Allergilised reaktsioonid

LIFMIORI kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb LIFMIOR-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Eeltäidetud süstla nöörla ümbris sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel LIFMIORI käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

#### Immuunsupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh LIFMIOR, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja patoloogiliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus LIFMIORiga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks LIFMIOR-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*-i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

LIFMIORI ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

## Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

### *Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga ravitud lastel, noorukitel ja (16-22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel  $\leq 18$  aasta vanused) on esinenud turuletulekujärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravivate lastel ja noorukitel ei saa välistada.

### *Nahavähid*

TNF-antagonistide, sealhulgas LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi- ja mittemelanoomset nahavähki. LIFMIORiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines LIFMIORi kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

### Vaktsineerimised

Samaaegselt LIFMIORiga ravi tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad LIFMIORi. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik LIFMIORi saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakutsi immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel LIFMIORi saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurendamist võrreldes LIFMIORi mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

### Antikehade teke

LIFMIOR-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

### Hematoloogilised reaktsioonid

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenid ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesis patsientide ravimisel LIFMIORiga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui LIFMIOR-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid,

veritsemise, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb LIFMIORI manustamine lõpetada.

#### Neuroloogilised häired

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiasid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põetikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud LIFMIORiga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel haiguse ägenemist. LIFMIORI määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

#### Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane LIFMIORI või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. LIFMIORI pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

LIFMIORI kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2) ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus neist patsientidega on piiratud.

#### Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele LIFMIORI määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on teatatud LIFMIORI võivate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid LIFMIORI kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitavad neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi LIFMIORiga.

#### Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks LIFMIORI või platseebot, ei olnud LIFMIOR efektiivne ning LIFMIORiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi LIFMIORI alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik LIFMIORI kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

#### Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka LIFMIORI (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid, et LIFMIOR oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem LIFMIORI saanud isikute grupis. LIFMIORI kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

#### Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast LIFMIORI-ravi alustamist

hüpglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

## Eripopulatsioonid

### *Eakad*

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel LIFMIORI kasutataval patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

### *Lapsed*

#### **Vaktsineerimised**

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne LIFMIOR-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel  
Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti LIFMIORiga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud LIFMIORiga ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadiga eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii LIFMIOR kui anakinrat, täheldati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui varem patsientidel, keda raviti ainult LIFMIORiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna LIFMIOR ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

### Samaaegne ravi abatseptiga

Kliinilistes uuringutes suuremas abatsepti ja LIFMIOR samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati LIFMIORi lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult LIFMIORi või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui LIFMIORi manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist LIFMIOR-ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti ( $n = 370$ ) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste ( $n = 164$ ) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate vääringute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, milmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel ( $n = 425$ ) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel ( $n = 497$ ) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenenust ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema vanuse, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenenust. LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal LIFMIORiga ravitud naispatsientide imikute vereseerumis. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast LIFMIORI annust.

### Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või LIFMIOR-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja LIFMIORI ravist saadavat kasu emale.

### Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on LIFMIORI puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu LIFMIOR mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Riskid infektsioonide esinevad vähem kui ühel LIFMIORiga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikest infektsioonidest ja sepsisest.

Samuti on LIFMIORI kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. LIFMIORI kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnis kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organ-süsteemi klass                                                          | Väga sage $\geq 1/10$                                                                             | Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$                                                            | Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$                                                                              | Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$                                                                                                                                                                              | Väga harv $< 1/10\,000$ | Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Infektsioon (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |                                                                                            | Tõsised infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasiitane infektsioon)* | Tüüpiliselt oportunistlik infektsioon (sealhulgas invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                         |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                                                                   |                                                                                            | Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)                                                                              | Maligne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia                                                                                                                                                                 |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)                                   |
| Vere- ja lümfisüsteemi häired                                                 |                                                                                                   |                                                                                            | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia                                                               | Pantsütopeenia*                                                                                                                                                                                                    | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*      |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                                                                   | Allergi-lised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaalus-koe kahjustused”), autoantikehade moodus- | Vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                       | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödem, bronhospasm), sarkoidoos                                                                                                                   |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                                 |

| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥1/10 | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                     | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Väga harv<br><1/10 000 | Esinemis-sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                             |                    | tumine*                      |                                                         | <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikune demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                        |                                                                         |
| Silma kahjustused                                |                    |                              | Uveiid, skleriit                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                                                                         |
| Südame häired                                    |                    |                              | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4) | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |                                                                         |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                    |                              |                                                         | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja kopsufibroos)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                                                                         |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                    |                              | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*                         | Autoimmuunhepatiit*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |                                                                         |

| Organ-süsteemi klass                          | Väga sage<br>≥1/10                                                                      | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                                                                                                                                       | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                  | Väga harv<br><1/10 000           | Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               |                                                                                         | Pruritus, lööve              | Angioödeem, psoriaas (sealhulgas uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sealhulgas ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |                                                                        |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused          |                                                                                         |                              |                                                                                                                                                                           | Naha erütematoosne luupus, sügavalt naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom                                             |                                  |                                                                        |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürektsia                    |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                    |                                  |                                                                        |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

##### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed häired*

Kliinilistes uuringutes sai LIFMIORI 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 331 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 2401 psoriaatilise artriidiga ning LIFMIORiga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati LIFMIORI saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati kuni 2,5 aastat kestnud topelt pimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti LIFMIORiga.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti LIFMIORiga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletulekujärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

### *Süstekoha reaktsioonid*

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem LIFMIORI saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. LIFMIOR-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudselt antihistamiine. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süsteukohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinäda jooksul 13,6%-l LIFMIORiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

### *Tõsised infektsioonid*

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud LIFMIORiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), bakterieemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otüit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi LIFMIORI, metotreksaati ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

LIFMIORI või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. LIFMIORiga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi raskeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

LIFMIORI kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeene hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast LIFMIOR-ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi LIFMIORiga suurendada suremust.

Seoses LIFMIORiga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli LIFMIORI kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

### *Autoantikehad*

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ( $\geq 1:40$ ) suuremal hulgal LIFMIORiga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% LIFMIORiga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% LIFMIORiga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti LIFMIORiga ning kellel tekkisid kardiolipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise LIFMIOR-ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise rünnaku või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

### *Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia*

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes on patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati LIFMIORi samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult LIFMIOR-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tsükloviiruse taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltperioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltperioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

### Lapsed

#### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka

mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, pödes 43 last 69-st (62%) LIFMIORI 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga LIFMIORI-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel LIFMIORI, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes pödesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiivsiooni sündroomi juhtumit.

Turuletulekujärjestest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg LIFMIORI kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei täheldatud. LIFMIORil puudub teadaolev antidoot.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgeks TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfofotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad

kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

#### Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaad kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendades TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

#### Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrolliga uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuksa aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juvenile idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel.

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigusmodifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg LIFMIORI või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: LIFMIOR-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: LIFMIOR-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel LIFMIOR vs. platseebot  $p < 0,01$ .

Ligikaudu 45% patsientidest, kellele manustati LIFMIORI, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. LIFMIORiga ravitud patsientide hulgas ilmnis kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebot ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. LIFMIOR oli oluliselt efektiivsem kui platseebot, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnis kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

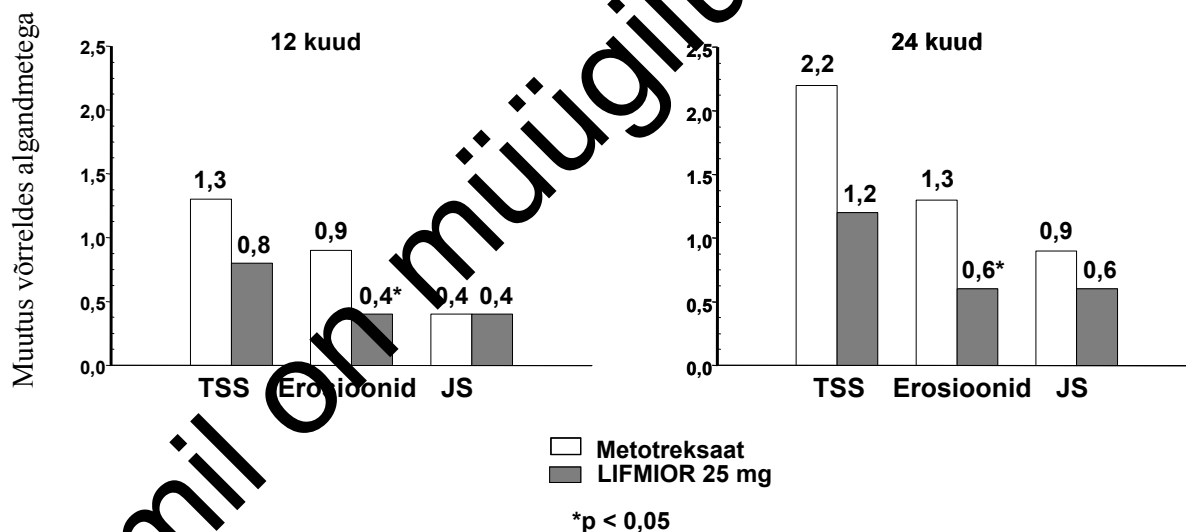
LIFMIORI manustamise katkestamisel ilmnisid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim LIFMIOR-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu

jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus LIFMIOR-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi LIFMIOR-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud. LIFMIORi manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. LIFMIORi annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg LIFMIORiga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning väljendati muutuna Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. LIFMIORi 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilise kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg LIFMIORiga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg LIFMIORi saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

**Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**



Ühes teistes aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel ainult LIFMIORi (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, kahjustust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoteraapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes LIFMIORi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapiaga.

**Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**

| Tulemusnäitaja                      | Metotreksaat<br>(n=228) | LIFMIOR<br>(n=223) | LIFMIOR +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                    |                                      |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%              | 74,5% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%              | 63,2% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%              | 39,8% <sup>†,φ</sup>                 |
| <b>DAS</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7                | 5,5                                  |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0                | 2,3 <sup>†,φ</sup>                   |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%                | 37% <sup>†,φ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7                | 1,8                                  |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0                | 0,8 <sup>†,φ</sup>                   |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravie mittevastanuteks.

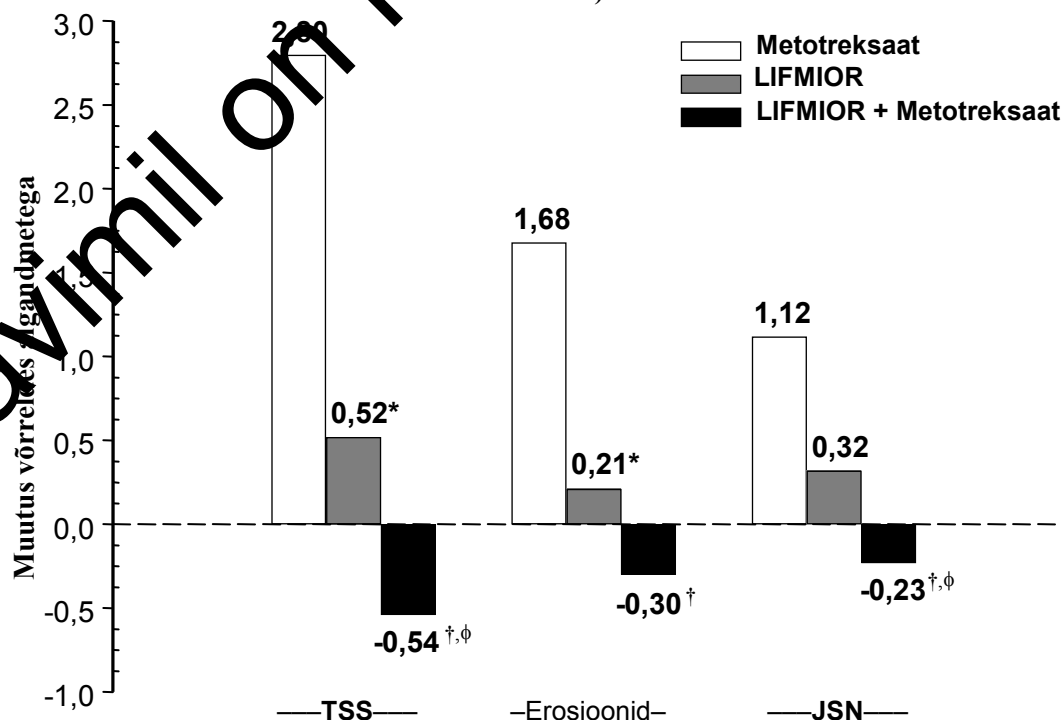
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: <sup>†</sup>=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning <sup>φ</sup>=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

Radiograafiline progresseerumine oli LIFMIOR-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapeutiline raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

**Radiograafiline progresseerumine LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)**



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus:  $\ast = p < 0,05$  LIFMIOR vs. metotreksaat,  $\dagger = p < 0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning  $\phi = p < 0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes LIFMIORi monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast LIFMIORi monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus  $\leq 0,5$ ), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast LIFMIORi/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult LIFMIORi ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus LIFMIORi ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg LIFMIORi (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas, ohutult ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg LIFMIORi üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg LIFMIORi kaks korda nädalas. Kahe LIFMIORi ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORi efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  nädaliku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalligese haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüüdi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilselt annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg LIFMIORi (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid vaadeldati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PARC)) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

**Platseebokontrolliga uuringu tulemused  
psoriaatilise artriidiga patsientidel**

| Psoriaatilise artriidi ravivastus | Patsientide protsent |                               |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|
|                                   | Platseebo<br>n=104   | LIFMIOR <sup>a</sup><br>n=101 |
| <b>ACR 20</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 15                   | 59 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 13                   | 50 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 50</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 4                    | 38 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 4                    | 37 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 70</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 0                    | 11 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 1                    | 9 <sup>c</sup>                |
| <b>PsARC</b>                      |                      |                               |
| 3. kuu                            | 31                   | 72 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 23                   | 70 <sup>b</sup>               |

a: 25 mg LIFMIORi subkutaanselt 2 korda nädalas

b: p<0,001, LIFMIOR vs. platseebo

c: p<0,01, LIFMIOR vs. platseebo

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said LIFMIORi, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. LIFMIOR andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas (p<0,001), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. LIFMIORiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud (p<0,001).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tõi esile põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus ≤0,5) 12. kuul LIFMIORi rühmas kõrgem kui platseebrühmas (vastavalt 73% ja 47%, p ≤0,001). LIFMIORi mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

**Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega**

| Aeg     | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a. p=0,0001.

LIFMIORiga ravimise tulemusena paranes topeltpeimedal perioodil patsientide füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

LIFMIORi efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähesa arvu tõttu.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

#### Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said LIFMIOR-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg LIFMIORI (võrreldakse annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmase efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas  $\geq 20\%$  paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus LIFMIOR-ravi võrreldes platseeboga ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal oluliselt efektiivsemaks.

| Platseebokontrolliga uuringutulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel |                    |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| Patsientide protsent                                                           |                    |                  |
| Anküloseeriva spondüliidi ravivastus                                           | Platseebo<br>N=139 | LIFMIOR<br>N=138 |
| ASAS 20                                                                        |                    |                  |
| 2 nädalat                                                                      | 22                 | 46 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                         | 27                 | 60 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                         | 23                 | 58 <sup>a</sup>  |
| ASAS 50                                                                        |                    |                  |
| 2 nädalat                                                                      | 7                  | 24 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                         | 13                 | 45 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                         | 10                 | 42 <sup>a</sup>  |
| ASAS 70                                                                        |                    |                  |
| 2 nädalat                                                                      | 2                  | 12 <sup>b</sup>  |
| 3 kuud                                                                         | 7                  | 29 <sup>b</sup>  |
| 6 kuud                                                                         | 5                  | 28 <sup>b</sup>  |
| a: $p < 0,001$ , LIFMIOR vs. platseebo                                         |                    |                  |
| b: $p = 0,002$ , LIFMIOR vs. platseebo                                         |                    |                  |

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg LIFMIORI (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks

korda nädalas manustatud 25 mg LIFMIORI ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis LIFMIOR statistiliselt olulise paranemise ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

#### **Effektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal**

| Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal | Platseebot<br>N=106...109* | LIFMIOR<br>N=103...105* |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7 <sup>a</sup>          | 32,4 <sup>b</sup>       |
| ASAS 20                                      | 36,7 <sup>a</sup>          | 52,4 <sup>c</sup>       |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>       |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>       |
| BASDAI***50                                  | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>       |

\*Mõnelt patsiendilt ei saanud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a:  $p < 0,001$ , b:  $p < 0,01$  ja c:  $p < 0,05$ , vastavalt LIFMIORI ja platseebot vahel

LIFMIORI saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli LIFMIORiga ravitud patsientidel ( $n=95$ ) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ( $n=105$ ) muutusega 0,8 ( $p < 0,001$ ). 104. nädalal oli kõikidel LIFMIORiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ( $n=153$ ) ning 1,4 lülisamba skooris ( $n=154$ ).

Võrreldes platseeboga näitas LIFMIOR 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus terviseiga seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervises seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

LIFMIORI saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

#### *Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel “ravivastus puudub”, on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI <50 või PGA vähem kui “hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

LIFMIORI efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid LIFMIORI muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati LIFMIORI ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥18-aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras ≥10% keha pinnast. Ükskorda kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg LIFMIORI (n=57) või platseebile (n=55) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades sama kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. LIFMIORI manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud LIFMIORI annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupil pimemenetlusega kaitsitud LIFMIORiga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg LIFMIORI või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg LIFMIORI või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg LIFMIORI ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli LIFMIORiga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ( $p<0,0001$ ). 24. nädalal oli LIFMIORI grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

### Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

| Ravivastus<br>(%)                                       | -----Uuring 2-----          |                                               |                                                            |                                               |                                               | -----Uuring 3-----          |                                             |                                                          | -----Uuring 4-----         |                |    |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|----|
|                                                         | Platseebo<br>n=166<br>nd 12 | -----LIFMIOR-----                             |                                                            |                                               |                                               | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----LIFMIOR--                              |                                                          | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----LIFMIOR-- |    |
|                                                         |                             | ---                                           |                                                            |                                               |                                               |                             | -----                                       |                                                          |                            | ---            |    |
|                                                         |                             | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 |                             | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=90<br>nd 24 <sup>a</sup> |                            |                |    |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*                                           | 39                                                         | 49*                                           | 55                                            | 4                           | 39*                                         | 57*                                                      | 4                          | 39*            | 64 |

\*  $p \leq 0,0001$ , võrrelduna platseeboga

- a. Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline hindamine). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24. nädalane ravi lõpuni.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI  $\geq 150$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järkjärgult ja aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks LIFMIORI kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (87%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma LIFMIORI annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastuse paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli LIFMIORI ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korda nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles LIFMIORI kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

### *LIFMIORI-vastased antikehad*

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, psoriaasiga lastel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

LIFMIORI ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapses, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriiti ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ( $<0,2$  mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) LIFMIORI subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jätkas LIFMIORI-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti  $\geq 0,4$  paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja  $\geq 30\%$  halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviajuti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsioonid. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus  $\geq 30\%$  ulatuses kolmes kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt LIFMIORI, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). LIFMIORiga ravitud patsientide gruppis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitud mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt LIFMIORI, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

Eelpool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) LIFMIORI-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

LIFMIORI monoterapia ( $n=103$ ), LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni ( $n=294$ ) või metotreksaadi monoterapia ( $n=197$ ) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) LIFMIORI annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid LIFMIORiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest LIFMIORiga. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud LIFMIORI soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise mõju pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga lapsed

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolli uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebo üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli LIFMIORI ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

|                                  | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg üks kord<br>nädalas<br>(N=106) | Platseebo<br>(N=105) |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>                               | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>                               | 24 (23%)             |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                               | 14 (13%)             |

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a.  $p < 0,0001$ , võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedas perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd LIFMIORI rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

LIFMIORI annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus LIFMIORiga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

## Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg LIFMIORI nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg LIFMIORI manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg LIFMIORI manustamisel kaks korda nädalas ( $n=16$ ) vastavalt:  $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$  vs.  $2,6 \text{ mg/l}$ ,  $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$  vs.  $1,4 \text{ mg/l}$  ja osaline AUC  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$  vs.  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüs oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas ( $N=158$ ).

## Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab bieksponeentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on  $7,6 \text{ l}$ ; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala  $10,4 \text{ l}$ .

## Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu  $0,066 \text{ l/h}$  reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ( $0,11 \text{ l/h}$ ). LIFMIORI farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

## Lineaarsus

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

## *Eakad*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni populatsiooni farmakokineetika uuringutes analüüsiti kõrge vanuse mõju. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg LIFMIORi 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilistes uuringutes LIFMIORiga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on LIFMIOR loetud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomauuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

LIFMIOR ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksiliseid sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. LIFMIOR ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalasi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

sahharoos  
naatriumkloriid  
L-arginiinvesinikkloriid  
dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
naatriumdivasiinifosfaatdihüdraat  
süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### LIFMIOR 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt LIFMIORiga ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### LIFMIOR 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt LIFMIORiga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne süstimist tuleb lasta LIFMIORI ühekordsel eeltäidetud süstlas soojeneda toatemperatuur (umbes 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

### 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

### 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2017

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIFMIOR 50 mg süstelahus pen-süstlis.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kineetise proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH<sub>2</sub>- ja CH<sub>3</sub>-regioone, kuid mitte IgG1 CH<sub>1</sub>-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on  $1,7 \times 10^6$  ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvelpruun.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

LIFMIOR kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

LIFMIOR-i ei kasutata monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

LIFMIOR on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda eelnevalt ei ole ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et LIFMIOR üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

#### Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

LIFMIORI kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

#### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et LIFMIOR parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigeskahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

#### Aksiaalne spondüloartriit

##### Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

##### Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel ei ole olnud põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d).

##### Naastuline psoriaas

Keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

##### Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

LIFMIOR-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. LIFMIORiga ravivatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

LIFMIORI peroraalsel on saadaval tugevusega 50 mg. LIFMIORI muud esitsuviisid on saadaval tugevustega 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

#### Annustamine

##### Reumatoidartriit

Soovitatav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

##### *Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Soovitatav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

### *Naastuline psoriaas*

Soovitav annus on 25 mg LIFMIORI manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi LIFMIORiga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi LIFMIORiga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

### Eripopulatsioonid

#### *Neeru- ja maksakahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

#### *Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

#### *Lapsed*

LIFMIORI annus pediaatrilistel patsientidel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib annuse määrata püsiannusega eeltäidetud süstlaga või pen-süstliga.

#### *Juveniilne idiopaatilise artriit*

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada LIFMIORI kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel LIFMIORI üldjuhul ei kasutata.

#### *Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)*

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine LIFMIORiga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta LIFMIORI üldjuhul ei kasutata.

### Manustamisviis

LIFMIORI manustatakse subkutaanse süstena (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Pen-süstli MYCLIC kasutamine LIFMIORI süstimiseks”.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

LIFMIOR-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavuse parandamiseks, tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (esitada) selgelt patsiendi kaardis.

#### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi LIFMIORiga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses LIFMIORi kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse ajakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste patogeenside esinemist).

Patsienti, kellel LIFMIOR-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. LIFMIORi manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. LIFMIORi kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla LIFMIOR-ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

#### Tuberkuloos

LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist LIFMIORiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliin nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitused). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi LIFMIORiga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist LIFMIORiga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitustele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda LIFMIORiga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal LIFMIORiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

### B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne LIFMIORiga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. LIFMIORi manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi LIFMIORiga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

### C-hepatiidi süvenemine

LIFMIORi saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb LIFMIORi kasutada ettevaatusega.

### Samaaegne ravi anakinraga

LIFMIORi ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutroopenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult LIFMIORi manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata LIFMIORi ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja LIFMIORi samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

### Allergilised reaktsioonid

LIFMIORi kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb LIFMIOR-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Pen-süstli nõela kork sisaldab latekkit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel LIFMIORi käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh LIFMIOR kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus LIFMIORiga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kaheljuvenilise idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks LIFMIOR-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

LIFMIORi ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajaid, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel  $\leq 18$  aasta vanused) on esinenud turuletulekujärgsel perioodil pahaloomulisi kasvajaid, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitaval lastel ja noorukitel ei saa välistada.

#### *Nahavähid*

TNF-antagonistide, sealhulgas LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. LIFMIORiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines LIFMIORi kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

#### Vaktsineerimised

Samaaegselt LIFMIORiga ei tohi elusvaktsiini manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad LIFMIORi. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Limetatud uuringus reageeris enamik LIFMIORi saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel LIFMIORi saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes LIFMIORi mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

#### Antikehade teke

LIFMIOR-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

#### Hematoloogilised reaktsioonid

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mille mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesis patsientide ravimisel LIFMIORiga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui LIFMIOR-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb LIFMIORi manustamine lõpetada.

#### Neuroloogilised häired

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatioid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv

polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud LIFMIORiga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel haiguse ägenemist. LIFMIORI määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

#### Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane LIFMIORI või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. LIFMIORI pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

LIFMIORI kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

#### Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele LIFMIORI määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on teatatud LIFMIORI võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva ( $<0,1\%$ ) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid LIFMIORI kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitavad neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi LIFMIORiga.

#### Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks LIFMIORI või platseebot, ei olnud LIFMIOR efektiivne ning LIFMIORiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi LIFMIORI alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik LIFMIORI kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

#### Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfaanid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka LIFMIORI (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid, et LIFMIOR oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvatavate (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem LIFMIORI saanud isikute grupis. LIFMIORI kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

#### Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast LIFMIORI-ravi alustamist hüpoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad*

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-

aastastel ega vanematel LIFMIORI kasutataval patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

### *Lapsed*

#### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne LIFMIOR-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti LIFMIORiga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud LIFMIORI ja anakinraga, on täheldatud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii LIFMIORI kui anakinrat, täheldati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult LIFMIORiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna LIFMIORI ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja LIFMIORI samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati LIFMIORI lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsientidegruppidega, kes said kas ainult LIFMIORI või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui LIFMIORI manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist LIFMIOR-ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel

rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate vääringute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal LIFMIORiga ravitud naispatsientide imikute vereseerumist. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkuisoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast emalt võtmast LIFMIORI annust.

#### Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või LIFMIOR-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja LIFMIORI ravist saadavat kasu emale.

#### Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalseksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on LIFMIORI puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu LIFMIOR mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel LIFMIORiga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikest infektsioonidest ja sepsisest.

Samuti on LIFMIORI kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. LIFMIORI kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliinilistel uuringutel ja

turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organ-süsteemi klass                                                          | Väga sage $\geq 1/10$                                                                             | Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$                                                                | Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$                                                                               | Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$                                                                                                                                                                                 | Väga harv $< 1/10\,000$ | Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Infektsioon (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |                                                                                                | Tõsised infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sealhulgas invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised, mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Leishanella</i> )* |                         | Diabeetidi kaasaktiivsus, <i>Listeria</i>                              |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                                                                   |                                                                                                | Mittemelanoom, nahavähid* (vt lõik 4.4)                                                                              | Malign melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia                                                                                                                                                                     |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)                                   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                  |                                                                                                   |                                                                                                | Thrombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia                                                               | Pantsütopeenia*                                                                                                                                                                                                       | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*      |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                                                                   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade moodustumine* | Vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos                                                                                                                     |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                                 |
| Närvisüsteemi häired                                                          |                                                                                                   |                                                                                                |                                                                                                                      | <i>Scleros multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate                                                                                        |                         |                                                                        |

| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥1/10 | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                                                                                                                                       | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Väga harv<br><1/10 000           | Esinemis-sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                    |                              |                                                                                                                                                                           | haiguste nagu nägemisnärvi põletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), kramplikusood |                                  |                                                                         |
| Silma kahjustused                                |                    |                              | Uveiid, skleriit                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                                                         |
| Südame häired                                    |                    |                              | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)                                                                                                                   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                |                                  |                                                                         |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                    |                              |                                                                                                                                                                           | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja kopsufibroos)*                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                                         |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                    |                              | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*                                                                                                                                           | Autoimmuunne hepatiit*                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                                                                         |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                    | Pruritus, lööve              | Angioödeem, psoriaas (sealhulgas uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sealhulgas ülitundlikkus-vaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid                                                                                                                                                                                | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |                                                                         |

| Organ-süsteemi klass                          | Väga sage<br>≥1/10                                                                      | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100 | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                        | Väga harv<br><1/10 000 | Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused         |                                                                                         |                              |                                     | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom |                        |                                                                        |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürektsia                    |                                     |                                                                                          |                        |                                                                        |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

##### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired*

Kliinilistes uuringutes sai LIFMIORI 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning LIFMIORiga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati LIFMIORI saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhtu teatati kuni 2,5 aastat kestnud toetuspimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti LIFMIORiga.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti LIFMIORiga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletuleku järgsel perioodil (vt lõik 4.4).

##### *Süstekoha reaktsioonid*

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem LIFMIORI saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. LIFMIOR-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süsteukohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l LIFMIORiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud

patsientidest.

#### *Tõsised infektsioonid*

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud LIFMIORiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi LIFMIORi, metotreksaati ning LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et LIFMIORiga metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

LIFMIORi või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. LIFMIORiga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, mädasiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltplimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

LIFMIORi kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuvahaigus (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast LIFMIOR-ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi LIFMIORiga suurendada suremust.

Seoses LIFMIORiga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõtohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koostajad teatasid, et LIFMIORi kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

#### *Autoantikehad*

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA test positiivseks ( $\geq 1:40$ ) suuremal hulgal LIFMIORiga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-raktsikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% LIFMIORiga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% LIFMIORiga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti LIFMIORiga ning kellel tekkisid kardiolipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise LIFMIOR-ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

### *Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia*

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati LIFMIORI samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult LIFMIOR-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv  $<1000/\text{mm}^3$ ). Ühe neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute toetelpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute toetelpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, pödes 43 last 69-st (62%) LIFMIORI 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga LIFMIORI-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel LIFMIORI, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes pödesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9%

patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Turuletulekujärjestest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [Välisele lingile](#).

### **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne kallistustasutus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg LIFMIORi kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. LIFMIORil puudub teadaolev mürgisus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgele TNF-tasemele psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureeriv inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

#### Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise

pärssimine rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

#### Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrolliga uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel.

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel sümptomid ei olnud vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (DMARD) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg LIFMIORI või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: LIFMIOR-rühmas vastavalt 62% ja 69% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: LIFMIOR-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel LIFMIOR vs. platseebot  $p < 0,01$ .

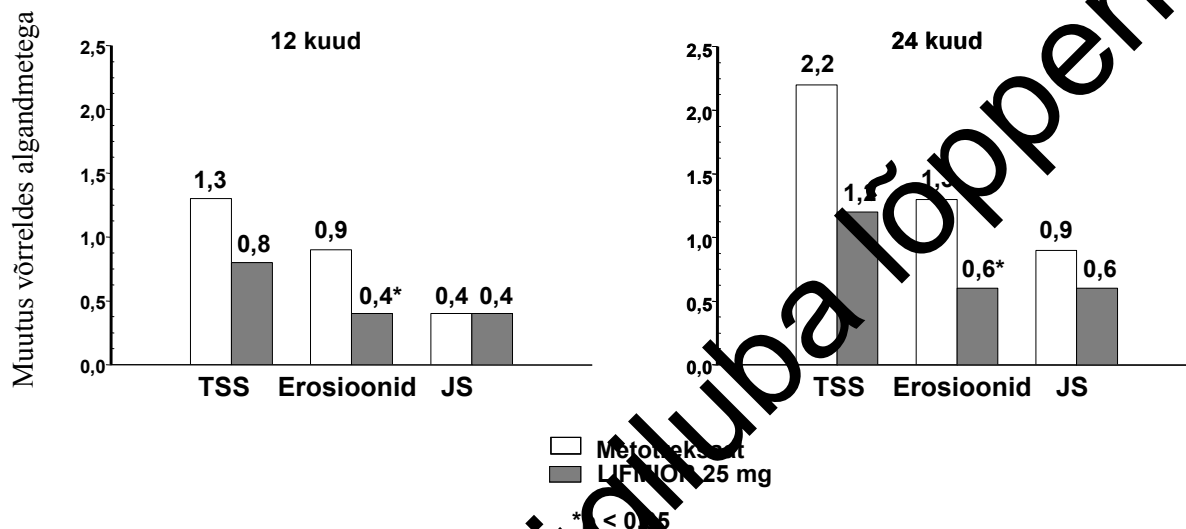
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati LIFMIORI, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. LIFMIORiga ravitud patsientide hulgas ilmnis kliiniline vastus enamasti 1-2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest. 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebot ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. LIFMIOR oli oluliselt efektiivsem kui platseebot, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnis kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

LIFMIORI manustamise katkestamisel ilmnisid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim LIFMIOR-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus LIFMIOR-ravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi LIFMIOR-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud. LIFMIORI manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. LIFMIORI annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg LIFMIORiga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. LIFMIORI 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg LIFMIORiga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg LIFMIORI saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

#### Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel ainult LIFMIORI (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe naigast modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning BAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärtelt suuremad kui mõlemat ravimit monoteeraapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni olulisi eeliseid, võrreldes LIFMIORI monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga.

**Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**

| Tulemusnäitaja                      | Metotreksaat<br>(n=228) | LIFMIOR<br>(n=223) | LIFMIOR +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                    |                                      |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%              | 74,5% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%              | 63,2% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%              | 39,8% <sup>†,φ</sup>                 |
| <b>DAS</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7                | 5,5                                  |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0                | 2,3 <sup>†,φ</sup>                   |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%                | 37% <sup>†,φ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7                | 1,8                                  |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0                | 0,9 <sup>†,φ</sup>                   |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mitte vastanuteks.

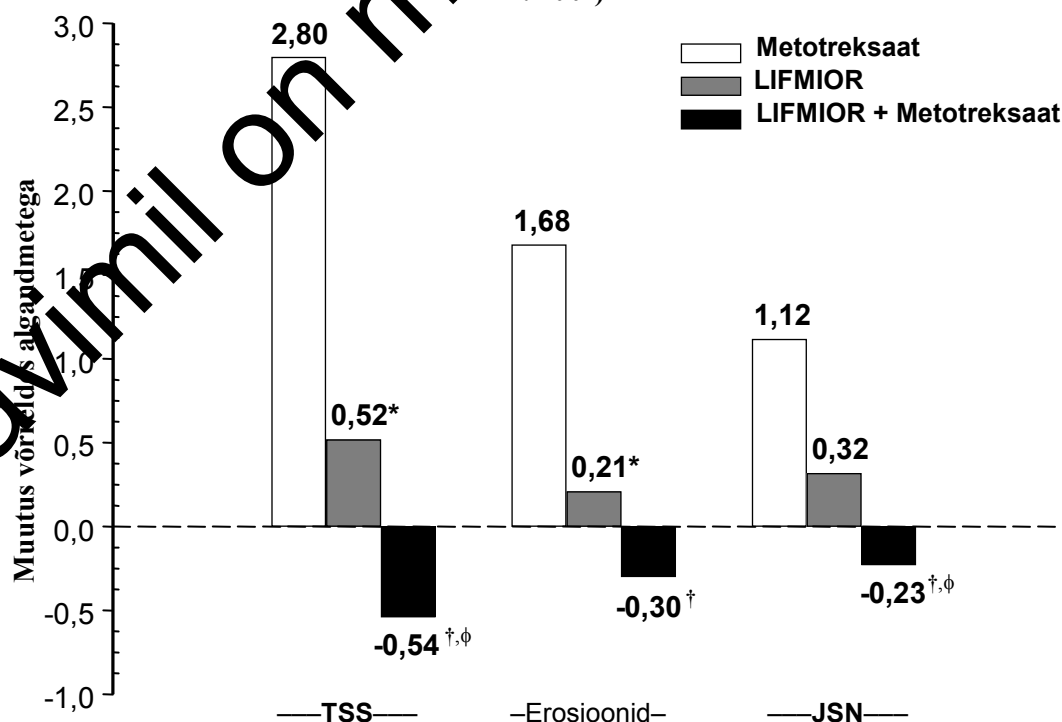
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärte mediaanid.

c: Remissiooni korral DAS <1,6

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning φ=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR

Radiograafiline progresseerumine oli LIFMIOR-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoteraapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

**Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)**



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus:  $\ast=p<0,05$  LIFMIOR vs. metotreksaat,  $\dagger=p<0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning  $\phi=p<0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR

LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes LIFMIORI monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast LIFMIORI monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus  $\leq 0,5$ ), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast LIFMIORI/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult LIFMIORI ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p<0,05$ ). Erinevus LIFMIORI ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p<0,05$ ). Patsientide hulgast, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg LIFMIORI (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas. Kahe LIFMIORI ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed). Üks LIFMIORI 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  nädaliku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalligese haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüüdi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilselt annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg LIFMIORI (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid vaadeldati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PARC)) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

**Platseebokontrolliga uuringu tulemused  
psoriaatilise artriidiga patsientidel**

| Psoriaatilise artriidi ravivastus | Patsientide protsent |                               |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|
|                                   | Platseebo<br>n=104   | LIFMIOR <sup>a</sup><br>n=101 |
| <b>ACR 20</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 15                   | 59 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 13                   | 50 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 50</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 4                    | 38 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 4                    | 37 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 70</b>                     |                      |                               |
| 3. kuu                            | 0                    | 11 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 1                    | 9 <sup>c</sup>                |
| <b>PsARC</b>                      |                      |                               |
| 3. kuu                            | 31                   | 72 <sup>b</sup>               |
| 6. kuu                            | 23                   | 70 <sup>b</sup>               |

a: 25 mg LIFMIORi subkutaanselt 2 korda nädalas

b: p<0,001, LIFMIOR vs. platseebo

c: p<0,01, LIFMIOR vs. platseebo

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said LIFMIORi, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. LIFMIOR andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas (p<0,001), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. LIFMIORiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud (p<0,001).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhiseel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumisele patsientide osakaal (TSS muutus ≤0,5) 12. kuul LIFMIORi rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, p ≤0,001). LIFMIORi mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

**Sharpe'i vildskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega**

|         | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| Aeg     |                      |                           |
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a: p=0,0001.

LIFMIORiga ravimise tulemusena paranes topletpimedal perioodil patsientide füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

LIFMIORi efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähesa arvu tõttu.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

### Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said LIFMIOR-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg LIFMIORI (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmase efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas  $\geq 20\%$  paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnas (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumine alles jäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus LIFMIOR-ravi võrreldes platseeboga ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal oluliselt efektiivsemaks.

| Platseebokontrolliga uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel |                      |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|
|                                                                                 | Patsientide protsent |                  |
| Anküloseeriva spondüliidi ravivastus                                            | Platseebo<br>N=139   | LIFMIOR<br>N=138 |
| ASAS 20                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 22                   | 46 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 27                   | 60 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 23                   | 58 <sup>a</sup>  |
| ASAS 50                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 7                    | 24 <sup>a</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 13                   | 45 <sup>a</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 10                   | 42 <sup>a</sup>  |
| ASAS 70                                                                         |                      |                  |
| 2 nädalat                                                                       | 2                    | 12 <sup>b</sup>  |
| 3 kuud                                                                          | 7                    | 29 <sup>b</sup>  |
| 6 kuud                                                                          | 5                    | 28 <sup>b</sup>  |
| a: p<0,001, LIFMIOR vs. platseebo                                               |                      |                  |
| b: p=0,002, LIFMIOR vs. platseebo                                               |                      |                  |

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli kliiniline vastus ilmne esimese visuaalse jäikuse ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg LIFMIORI (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg LIFMIORI ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

### Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis LIFMIOR statistiliselt olulise paranemise ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-st 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

### Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

| Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal | Platseebo<br>N=106...109* | LIFMIOR<br>N=103...105* |
|----------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7                      | 32,4 <sup>b</sup>       |
| ASAS 20                                      | 36,7                      | 52,4 <sup>c</sup>       |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                      | 33,0 <sup>a</sup>       |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                      | 24,8 <sup>c</sup>       |
| BASDAI***50                                  | 23,7                      | 43,8 <sup>b</sup>       |

\*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid lõpptulemuse kohta

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a:  $p < 0,001$ , b:  $p < 0,01$  ja c:  $p < 0,05$  võrreldes LIFMIOR-i ja platseeboga vahel

LIFMIORI saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli LIFMIORiga ravitud patsientidel ( $n=95$ ) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ( $n=105$ ) muutusega 0,8 ( $p < 0,001$ ). 104. nädalal oli kõikidel LIFMIORiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ( $n=153$ ) ning 1,4 lülisamba skooris ( $n=154$ ).

Võrreldes platseeboga näitas LIFMIOR 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega namikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

LIFMIORI saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnis kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

### Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel “ravivastus puudub”, on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI  $< 50$  või PGA

vähem kui “hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

LIFMIORI efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid LIFMIORI muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati LIFMIORI ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükssada kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg LIFMIORI ( $n=57$ ) või platseebole ( $n=55$ ) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. LIFMIORI manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud LIFMIORI annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud LIFMIORiga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse valimise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg LIFMIORI või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg LIFMIORI või platseebot annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg LIFMIORI ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli LIFMIORiga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ( $p<0,0001$ ). 24. nädalal oli LIFMIORI grupis 56% patsientidest saavutatud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

### Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

| Ravivastus<br>(%)                                       | -----Uuring 2-----          |                                               |                                                            |                                               |                                               | -----Uuring 3-----          |                                             |                                                          | -----Uuring 4-----         |                 |    |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|----|
|                                                         | Platseebo<br>n=166<br>nd 12 | -----LIFMIOR-----                             |                                                            |                                               |                                               | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----LIFMIOR--                              |                                                          | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----LIFMIOR--- |    |
|                                                         |                             | ---                                           |                                                            |                                               |                                               |                             | -----                                       |                                                          |                            | --              |    |
|                                                         |                             | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 |                             | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=90<br>nd 24 <sup>a</sup> |                            |                 |    |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*                                           | 39                                                         | 49*                                           | 55                                            | 4                           | 39*                                         | 57*                                                      | 4                          | 39*             | 64 |

\*  $p \leq 0,0001$ , võrrelduna platseeboga

- a. Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai LIFMIORi 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldväärtus). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said LIFMIORi, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24. nädalane ravi lõpuni.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jätkati pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI  $\geq 150$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järkjärgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks LIFMIORi kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (87%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma LIFMIORi annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastuse paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli LIFMIORi ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korda nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles LIFMIORi kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

#### LIFMIORi-vastased antikehad

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni

antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, psoriaasiga lastel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

LIFMIORI ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi süütmitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ( $\leq 0,2$  mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) LIFMIORI subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks gruppiks: üks grupp jäi LIFMIORI-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti  $\geq 30\%$  paranemisenähtude vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja  $\geq 30\%$  halvenemisenähtude mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus  $\geq 30\%$  ulatuses kolmes kuuest ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt LIFMIORI, võrreldes 20-l patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). LIFMIORiga ravitud patsientide gruppis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt LIFMIORI, samas kui platseeboga ravitud patsientide paranemist ei toimunud.

Helel kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) LIFMIORI-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

LIFMIORI monoterapia ( $n=103$ ), LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni ( $n=294$ ) või metotreksaadi monoterapia ( $n=197$ ) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga

seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) LIFMIORI annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid LIFMIORiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest LIFMIORiga. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud LIFMIORI soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise mõju pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga lapsed

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud eile ebapiisav.

Patsientidele manustati LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli LIFMIORI ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

|                                  | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg üks kord<br>nädalas<br>(N=106) | Platseebo<br>(N=105) |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>                               | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>                               | 24 (23%)             |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                               | 14 (13%)             |

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang.

a.  $p < 0,0001$ , võrreldes platseeboga.

Pärast 12-nädalast topeltpimemat ravi said kõik patsiendid LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud äärmiseperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti LIFMIORI rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

LIFMIORI annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelnevalt kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus LIFMIORiga oli üldiselt võrreldav selle 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

## Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg LIFMIORI nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg LIFMIORI manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg LIFMIORI manustamisel kaks korda nädalas ( $n=16$ ) vastavalt:  $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$  vs.  $2,6 \text{ mg/l}$ ,  $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$  vs.  $1,4 \text{ mg/l}$  ja osaline AUC  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$  vs.  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüs oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas ( $n=18$ ).

## Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab bieksponeentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on  $7,6 \text{ l}$ ; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala  $10,4 \text{ l}$ .

## Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu  $0,066 \text{ l/h}$  reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ( $0,11 \text{ l/h}$ ). LIFMIORI farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

## Lineaarsus

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Eakad*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni populatsiooni farmakokineetika uuringutes analüüsiti kõrge vanuse mõju. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg LIFMIORi 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilistes uuringutes LIFMIORiga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on LIFMIOR loetud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomauuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

LIFMIOR ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksiliseid sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. LIFMIOR ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalasi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumi kontsentratsioonide (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

sahharoos  
naatriumkloriid  
L-arginiinvesinikkloriid  
dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
naatriumdivasiinikfosfaatdihüdraat  
süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Hoida pen-süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pen-süstel (MYCLIC), mis sisaldab eeltäidetud süstalt LIFMIORiga. Pen-süstlis sisalduv süstal on läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest 27 G nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pen-süstli nõela kork sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Pakend sisaldab 2, 4 või 12 pen-süstlit LIFMIORiga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lippi. Koik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enne süstimist tuleb lasta LIFMIORI ühekordsel pen-süstlil saavutada toatemperatuur (umbes 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema vaateaknast vaadeldes läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kühva pruun ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Pen-süstli MYCLIC kasutamine LIFMIORI süstimiseks”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/115/011  
EU/1/16/115/012  
EU/1/16/115/013

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIFMIOR 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 10 mg etanertsepti. Pärast lahustamist sisaldab lahus etanertsepti 10 mg/ml.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kinaatise proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH<sub>2</sub>- ja CH<sub>3</sub>-regioone, kuid mitte IgG1 CH<sub>1</sub>-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohapest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10<sup>6</sup> ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktori positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiduga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

LIFMIORI kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

#### Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

LIFMIOR-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima juveniilse idiopaatilise artriidi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. LIFMIORiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

### Annustamine

#### *Eripopulatsioonid*

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

#### *Lapsed*

10 mg tugevust kasutatakse lastel, kellele on määratud 10 mg või vähem. Iga LIFMIORi 10 mg viaal tuleks kasutada üks kord ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

#### *Juveniilne idiopaatiline artriit*

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutu profiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada LIFMIORi kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastaste lastel LIFMIORi üldjuhul ei kasutata.

#### *Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)*

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine LIFMIORiga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta LIFMIORi üldjuhul ei kasutata.

### Manustamisviis

LIFMIORi manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb LIFMIORi süstelahuse pulber lahustada ampulliliiitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised LIFMIORi süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud paberi infolehel punktis 7 "Juhend LIFMIORi süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

LIFMIOR-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (esitada) selgelt patsiendi kaardis.

##### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi LIFMIORiga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses LIFMIORi kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlike infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel LIFMIOR-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. LIFMIORi manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. LIFMIORi kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla LIFMIOR-ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

##### Tuberkuloos

LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist LIFMIORiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuurid (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi LIFMIORiga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist LIFMIORiga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda LIFMIORiga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal LIFMIORiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

##### B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne LIFMIORiga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. LIFMIORi manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist

samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi LIFMIORiga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

#### C-hepatiidi süvenemine

LIFMIORi saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb LIFMIORi kasutada ettevaatusega.

#### Samaaegne ravi anakinraga

LIFMIORi ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeeniat tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult LIFMIORi manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata LIFMIORi ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja LIFMIORi samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Allergilised reaktsioonid

LIFMIORi kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb LIFMIOR-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

#### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh LIFMIOR, kahjustavad peentsoorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus LIFMIORiga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääva nähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks LIFMIOR-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*-i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

LIFMIORi ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

#### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

##### *Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagonistide saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli suhteliselt harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas LIFMIORiga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel  $\leq 18$  aasta vanused) on esinenud turuletulekujärgsel perioodil

pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitaval lastel ja noorukitel ei saa välistada.

#### Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. LIFMIORiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines LIFMIORi kasutanud patsientidel eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

#### Vaktsineerimised

Samaaegselt LIFMIORiga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad LIFMIORi. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik LIFMIORi saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel LIFMIORi saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes LIFMIORi mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

#### Antikehade teke

LIFMIOR-ravi võib põhjustada autoimmuunseid antikehade teket (vt lõik 4.8).

#### Hematoloogilised reaktsioonid

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeeniat ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel LIFMIORiga tuleb olla ettevaatlik, kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui LIFMIOR-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb LIFMIORi manustamine lõpetada.

#### Neuroloogilised häired

LIFMIORiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiad (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilises uuringus LIFMIORiga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel haiguse ägenemist. LIFMIORi manustamisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

#### Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga kliinilises uuringus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel ei täheldatud LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane LIFMIORi või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. LIFMIORi pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

LIFMIORI kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

#### Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele LIFMIORI määramisel peab olema ettevaatlik.

Turuletulekujärgselt on teatatud LIFMIORI võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid LIFMIORI kasutamist südame paispuudulikkuse raviks, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi LIFMIORiga.

#### Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaalseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks LIFMIORI või platseebot, ei olnud LIFMIOR efektiivne ning LIFMIORiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu mõõttes oluliselt suurem. Seega ei tohi LIFMIORI alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik LIFMIORI kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

#### Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka LIFMIORI (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid, et LIFMIOR oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem LIFMIORI saanud isikute grupis. LIFMIORI kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

#### Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast LIFMIORI-ravi alustamist hüpoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

#### Eripopulatsioonid

##### Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel LIFMIORI kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

##### Lapsed

##### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne LIFMIOR-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

#### Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti LIFMIORiga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud LIFMIORI ja anakinraga, on ilmnunud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii LIFMIORI kui anakinrat, täheldati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult LIFMIORiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna LIFMIORI ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

### Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja LIFMIORI samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati LIFMIORI lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliiblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult LIFMIORI või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalulisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui LIFMIORI manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt ravimite nimistevet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad raseduse vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist LIFMIOR-ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse andmed rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rotadele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,9). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegete sünnituste, surnultsündide ega nende

imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal LIFMIORiga ravitud naispatsientide imikute vereseerumist. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast LIFMIORI annust.

#### Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või LIFMIOR-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja LIFMIORI ravist saadavat kasu emale.

#### Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toime kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### *Lapsed*

##### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerged kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saaval lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tüsistused, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon, infektsioonid, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, pödes 43 last 69-st (62%) LIFMIORI 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga LIFMIORI-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel LIFMIORI, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes pödesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Turuletulekujärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

#### *Täiskasvanud*

#### *Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed*

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktisioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja psoriaas.

Samuti on LIFMIORI puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu LIFMIOR mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsesüsteeme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel LIFMIORiga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikest infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on LIFMIORI kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. LIFMIORI kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnis kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass            | Väga sage<br>$\geq 1/10$                                                                          | Sage<br>$\geq 1/100$<br>kuni $< 1/10$ | Aeg-ajalt<br>$\geq 1/1000$ kuni<br>$< 1/100$                                                                         | Harv<br>$\geq 1/10\,000$ kuni<br>$< 1/1000$                                                                                                                                                                         | Väga harv<br>$< 1/10\,000$ | Esinemissagedus teadmata<br>(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infektsioonid | Infektsioon (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |                                       | Tõsised infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sealhulgas invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                            | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                            |

| Organsüsteemi klass                                                           | Väga sage<br>≥1/10 | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10                                                                   | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                                                           | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Väga harv<br><1/10 000 | Esinemissagedus teadmata<br>(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Hea-, pahaloolumised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                    |                                                                                                | Mittemelanoomnahavähid* (vt lõik 4.4)                                                         | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)                                      |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                  |                    |                                                                                                | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia                                         | Pantsütopeenia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aplastiline aneemia*   | Hemofaagnehistotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom) <sup>†</sup> |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                    | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade moodustumine* | Vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit) | Ägedad allergilised/ anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödem, bronhospasm), sarkoidoos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                                    |
| Närvisüsteemi häired                                                          |                    |                                                                                                |                                                                                               | <i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                        |                                                                           |

| Organsüsteemi klass                              | Väga sage<br>≥1/10                                                                         | Sage<br>≥1/100<br>kuni <1/10 | Aeg-ajalt<br>≥1/1000 kuni<br><1/100                                                                                                                                     | Harv<br>≥1/10 000 kuni<br><1/1000                                                                                                     | Väga harv<br><1/10 000           | Esinemissagedus teadmata<br>(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Silma kahjustused                                |                                                                                            |                              | Uveiid, skleriit                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                  |                                                                           |
| Südame häired                                    |                                                                                            |                              | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)                                                                                                                 | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)                                                                   |                                  |                                                                           |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                                                            |                              |                                                                                                                                                                         | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja kopsufibroos)*                                                                 |                                  |                                                                           |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                                                                                            |                              | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*                                                                                                                                         | Autoimmuunne hepatiit*                                                                                                                |                                  |                                                                           |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                                                                                            | Pruritus, lööve              | Angioödem, psoriaas (sealhulgas uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriasisnähane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne reaktsioon (sealhulgas ülitundlikkus-vastuslike), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |                                                                           |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  |                                                                                            |                              |                                                                                                                                                                         | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom                                              |                                  |                                                                           |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Süstekohtade reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürekсия                     |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                  |                                                                           |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

† Vt eespool alalõiku „Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel”.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired*

Kliinilistes uuringutes sai LIFMIORI 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste

uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning LIFMIORiga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloolumisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati LIFMIORi saanud patsientidel 6 pahaloolumisuse juhtu. 30 pahaloolumisuse kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti LIFMIORiga.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti LIFMIORiga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloolumistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletulekjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

#### *Süstekoha reaktsioonid*

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem LIFMIORi saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. LIFMIOR-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. Lisaks ilmnemise mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l LIFMIORiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

#### *Tõsised infektsioonid*

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootilumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud LIFMIORiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haava infektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi LIFMIORi, metotreksaadi ning LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

LIFMIORi või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. LIFMIORiga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

LIFMIORi kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast LIFMIOR-ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi LIFMIORiga suurendada suremust.

Seoses LIFMIORiga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone

(sh vöötohatid), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli LIFMIORi kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

#### *Autoantikehad*

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ( $\geq 1:40$ ) suuremal hulgal LIFMIORiga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunooloogilise uuringu (5% LIFMIORiga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% LIFMIORiga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti LIFMIORiga ning kellel tekkisid kardioliipinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise LIFMIOR-ravi toime autoimmuunhaiguse tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsetest patsientidest, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

#### *Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia*

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoonia ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

#### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati LIFMIORi samaaegselt anakinraga, avastati suurenenud risk infektsioonide tekke risk võrreldes ainult LIFMIOR-raviga ning 2% patsientides ( $n/13$ ) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv  $<1000/\text{mm}^3$ ). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeptpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeptpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

#### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist

lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

Vt ülal *Ohutusprofiili kokkuvõte*.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annusest piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg LIFMIORI kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. LIFMIORil puudub teadaolev antidoot.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral võib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikajustates, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui vaimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

### Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel, neljast uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel ja neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

LIFMIORI ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusega ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni (<0,2 mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 20 mg) LIFMIORI subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 30 päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi LIFMIOR-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti  $\geq 30\%$  paranemisena vähemalt kolmes kuuest põlvkriteeriumist ja  $\geq 30\%$  halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põlvkriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus  $\geq 30\%$  ulatuses kolmes kuuest ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põlvkriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (71%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt LIFMIORI, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). LIFMIORiga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 16$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendes patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. osale, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt LIFMIORI, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

Eelpool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) LIFMIOR-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

LIFMIORI monoteraapia ( $n=103$ ), LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsiooni ( $n=294$ ) või metotreksaadi monoteraapia ( $n=197$ ) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises osas võeti ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) LIFMIORI annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid LIFMIORiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest LIFMIORiga. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud LIFMIORI soovitatava annuse

vähendamise või kasutamise lõpetamise mõju pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

#### Naastulise psoriaasiga lapsed

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli LIFMIORI ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

| Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes |                                                     |                      |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
|                                                               | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg üks kord<br>nädalas<br>(N=106) | Platseebo<br>(N=105) |
| PASI 75, n (%)                                                | 60 (57%) <sup>a</sup>                               | 17 (16%)             |
| PASI 50, n (%)                                                | 79 (75%) <sup>a</sup>                               | 24 (23%)             |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%)                              | 56 (53%) <sup>a</sup>                               | 14 (13%)             |
| Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang                    |                                                     |                      |
| a. $p < 0,0001$ , võrreldes platseeboga                       |                                                     |                      |

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid LIFMIORI 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd LIFMIORI rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

LIFMIORI annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus LIFMIORiga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

#### Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

LIFMIORI efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg LIFMIORI või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikuse kuul. Kontrolliga uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: LIFMIOR-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: LIFMIOR-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel LIFMIOR vs. platseebo  $p < 0,01$ .

Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati LIFMIORI, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. LIFMIORiga ravitud patsientide

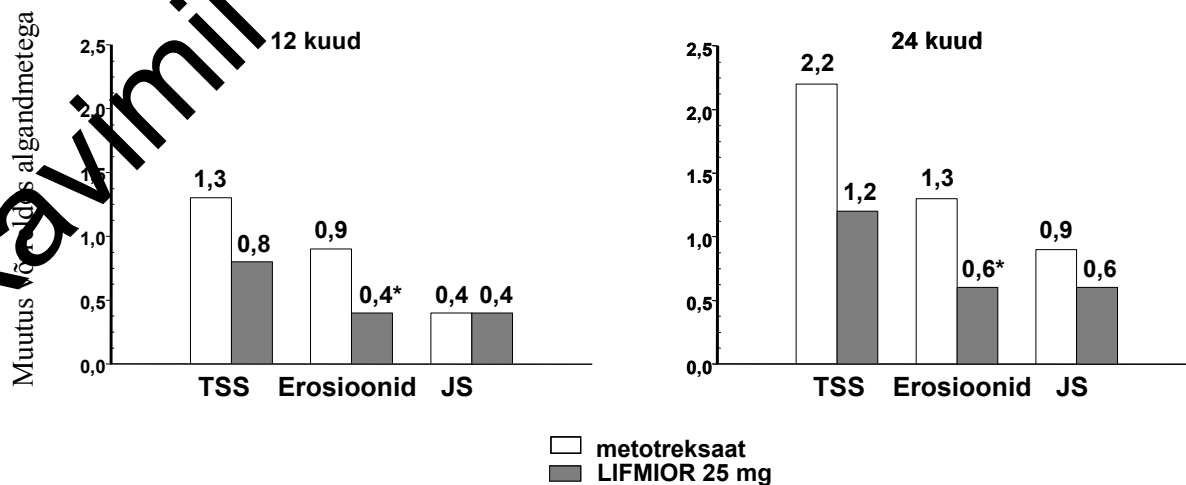
hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. LIFMIOR oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (Health Assessment Questionnaire, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel LIFMIORiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

LIFMIORi manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim LIFMIOR-ravi taaslustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus LIFMIOR-ravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringute võrreldi LIFMIOR-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud. LIFMIORi manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. LIFMIORi annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg LIFMIORiga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuuraset kahjustust radiograafiliselt ning väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käe ala/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul LIFMIORi 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuuralsele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg LIFMIORiga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg LIFMIORi saanudte hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

**Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel ainult LIFMIORI (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast LIFMIORI ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes LIFMIORI monoterapija ja metotreksaadi monoterapiaga.

**Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**

| Tulemusnäitaja                      | Metotreksaat<br>(n=228) | LIFMIOR<br>(n=223) | LIFMIOR +<br>metotreksaat<br>(n=221) |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                    |                                      |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%              | 74,5% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%              | 63,2% <sup>†,φ</sup>                 |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%              | 39,8% <sup>†,φ</sup>                 |
| <b>DAS</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7                | 5,5                                  |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0                | 2,3 <sup>†,φ</sup>                   |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%                | 37% <sup>†,φ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                    |                                      |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7                | 1,8                                  |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0                | 0,8 <sup>†,φ</sup>                   |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

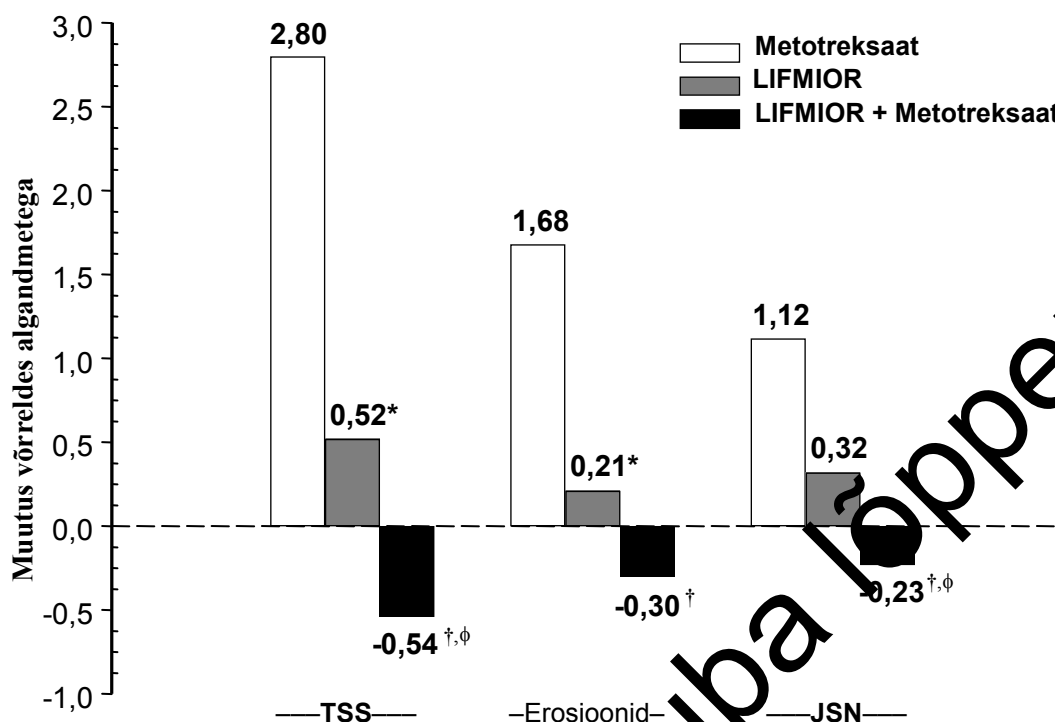
b: Haiguse aktiivsuse skoori (Disease Activity Score, DAS) väärtuste mediaanid

c: Remissiooni korral DAS < 1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: <sup>†</sup>=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning <sup>φ</sup>=p<0,05 LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

Radiograafilise progresseerumine oli LIFMIOR-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapija raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

**Radiograafiline progresseerumine: LIFMIOR vs. metotreksaat vs. LIFMIOR/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)**



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: \*= $p < 0,05$  LIFMIOR vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. metotreksaat ning φ= $p < 0,05$  LIFMIOR + metotreksaat vs. LIFMIOR.

LIFMIORi ja metotreksaadi kombinatsioonil teeldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes LIFMIORi monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast LIFMIORi monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahe põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus  $\leq 0,5$ ), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast LIFMIORi/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult LIFMIORi ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus LIFMIORi ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu kõigis 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg LIFMIORi (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg LIFMIORi üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg LIFMIORi kaks korda nädalas. Kahe LIFMIORi ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

**Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid**

LIFMIORi on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel “ravivastus puudub”, on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI  $< 50$  või PGA vähem kui “hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

LIFMIORI efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid LIFMIORI muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati LIFMIORI ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükskorda kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg LIFMIORI ( $n=57$ ) või platseebile ( $n=55$ ) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. LIFMIORI manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg ühe korda nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud LIFMIORI annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupil pimedamenetlusega kaitstud LIFMIORiga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg LIFMIORI või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg LIFMIORI või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg LIFMIORI ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli LIFMIORiga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ( $p<0,0001$ ). 24. nädalal oli LIFMIORI grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

### Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

| Ravivastus (%)                                          | Platseebo<br>n=166<br>nd 12 | -----Uuring 2----- |                 |         |                 | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----Uuring 3----- |         | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----Uuring 4----- |         |                 |                 |        |  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|---------|-----------------|-----------------------------|--------------------|---------|----------------------------|--------------------|---------|-----------------|-----------------|--------|--|
|                                                         |                             | -----LIFMIOR-----  |                 |         |                 |                             | -----LIFMIOR--     |         |                            | -----LIFMIOR--     |         |                 |                 |        |  |
|                                                         |                             | ---                |                 |         |                 |                             | -----              |         |                            | --                 |         |                 |                 |        |  |
|                                                         |                             | 25 mg              |                 | 50 mg   |                 |                             | 25 mg              |         |                            | 50 mg              |         | 50 mg           |                 | 50 mg  |  |
|                                                         |                             | 2 korda            |                 | 2 korda |                 |                             | 2 korda            |         |                            | 2 korda            |         | 1 kord          |                 | 1 kord |  |
|                                                         |                             | nädalas            | nädalas         | nädalas | nädalas         | nädalas                     | nädalas            | nädalas | nädalas                    | nädalas            | nädalas | nädalas         | nädalas         |        |  |
|                                                         |                             | n=                 | n=              | n=      | n=              | n=                          | n=                 | n=      | n=                         | n=                 | n=      | n=              | n=              |        |  |
|                                                         |                             | 162                | 162             | 164     | 164             | 162                         | 162                | 164     | 164                        | 162                | 162     | 164             | 164             |        |  |
|                                                         |                             | nd                 | nd              | nd      | nd              | nd                          | nd                 | nd      | nd                         | nd                 | nd      | nd              | nd              |        |  |
|                                                         |                             | 12                 | 24 <sup>a</sup> | 12      | 24 <sup>a</sup> | 12                          | 12                 | 12      | 12                         | 12                 | 12      | 24 <sup>a</sup> | 24 <sup>a</sup> |        |  |
| PASI 50                                                 | 14                          | 58*                | 70              | 74*     | 77              | 9                           | 64*                | 77*     | 9                          | 69*                | 83      | 69*             | 83              |        |  |
| PASI 75                                                 | 4                           | 34*                | 44              | 49*     | 59              | 3                           | 34*                | 49*     | 2                          | 38*                | 71      | 38*             | 71              |        |  |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*                | 39              | 49*     | 55              | 4                           | 39*                | 57*     | 4                          | 39*                | 64      | 39*             | 64              |        |  |

\*  $p \leq 0,0001$ , võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai LIFMIORI 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline hindamine). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said LIFMIORI, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24. nädalale ravi lõpuni.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsientide jätkuv pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI  $\geq 150$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishäirete kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult ja aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks LIFMIORI kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsientidest (87%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma LIFMIORI annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastuse paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli LIFMIORI ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles LIFMIORI kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

### *LIFMIORi-vastased antikehad*

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, psoriaasiga lastel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähenemine, kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorptsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-lõhustatavaid laguprodukte.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

#### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,8 mg/kg LIFMIORi 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliinilise vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

#### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

## Täiskasvanud

### *Imendumine*

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg LIFMIORI nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg LIFMIORI manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg LIFMIORI manustamisel kaks korda nädalas ( $n=16$ ) vastavalt:  $C_{\max}=2,4 \text{ mg/l}$  vs.  $2,6 \text{ mg/l}$ ,  $C_{\min}=1,2 \text{ mg/l}$  vs.  $1,4 \text{ mg/l}$  ja osaline AUC  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$  vs.  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüs oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse 50 mg LIFMIORI üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg LIFMIORI kaks korda nädalas ( $N=148$ ).

### *Jaotumine*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab eksponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on  $7,6 \text{ l}$ ; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala  $10,4 \text{ l}$ .

### *Eritumine*

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu  $0,066 \text{ l/h}$  reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ( $0,11 \text{ l/h}$ ). LIFMIORI farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

### *Lineaarsus*

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilistes uuringutes LIFMIORiga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on LIFMIOR hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna näriinselekkisid neutraliseerivad antikehad.

LIFMIOR ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse  $2000 \text{ mg/kg}$  või ühekordse intravenoosse annuse  $1000 \text{ mg/kg}$  manustamisel.

LIFMIOR ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi  $4$  või  $26$  järjestikusel nädalal annuses ( $15 \text{ mg/kg}$ ), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel  $25 \text{ mg}$  annuste manustamisel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Pulber

mannitool (E421)  
sahharoos  
trometamool

#### Lahusti

süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada koheselt. Ravim on kasutamisel keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne temperatuuril kuni 25°C 6 tundi pärast lahustamist.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimumalt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. LIFMIORI turustatakse koos eeltäidetud süstlatega, mis sisaldavad süstevett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist.

Pakend sisaldab 4 viaali LIFMIORiga, 4 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga niisutatud lappi.

### 6.6 Ettevalmistused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

#### Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

LIFMIOR lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstena. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase või kahvatupruuni värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. LIFMIORI ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/16/1165/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARaADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Boehringer Ingelheim Pharma KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Saksamaa

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUT TINGIMUSED JA NÕUDED**

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem muendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne LIFMIORI turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga lõpliku õppematerjali, mis koosneb kõikidele ravimit eeldatavalt väljakirjutavatele arstidele mõeldud informatsioonist pen-süstli õige ja ohutu kasutamise kohta ning patsiendi ohutuskardist, mis tuleb anda LIFMIORI kasutavatele patsientidele.

Tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjal peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Õpetlik juhend, mis aitab patsiente koolitada pen-süstli ohutu kasutamise osas
- Nõelavaba näidispakend
- Kasutamish juhendid, mida jagada patsiendile

Patsiendi ohutuskart peab sisaldama järgmisi LIFMIORiga ravitavatele patsientidele olulisi elemente:

- oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi risk;
- südame paispuudulikkuse risk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### III LISA

#### PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****TEKST KARBIL - EU/1/16/1165/002-004****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LIFMIOR 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga LIFMIORI viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

LIFMIORI abiaineteks on:  
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.  
Lahusti: süstevesi

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks.

4 viaali pulbriga  
4 süstlit 1 ml lahustiga  
4 roostevaba süstlanõela  
4 viaaliadapterit  
8 alkoholiga immutatud lappi

8 viaali pulbriga  
8 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga  
8 roostevaba süstlanõela  
8 viaaliadapterit  
16 alkoholiga immutatud lappi

24 viaali pulbriga  
24 süstlit 1 ml lahustiga  
24 roostevaba süstlanõela  
24 viaaliadapterit  
48 alkoholiga immutatud lappi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Pärast LIFMIORI süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada koheselt (maksimaalselt 6 tunni jooksul).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LIFMIOR 25 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD</b> |
|----------------------------------------------------|

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/16/1165/002-004

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIOR 25 mg süstepulber  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/16/1165/002-004**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIORi lahusti  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕKÜNKUTE JÄRGI**

1 ml süstevett

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARBI TEKST – (25 mg eeltäidetud süstal) – EU/1/16/1165/005-007****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LIFMIOR 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga LIFMIORI eeltäidetud süstal sisaldab 25 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

LIFMIORI abiaineteks on:  
Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus eeltäidetud süstlas

4 eeltäidetud süstalt

4 alkoholiga immutatud lappi

8 eeltäidetud süstalt

8 alkoholiga immutatud lappi

24 eeltäidetud süstalt

24 alkoholiga immutatud lappi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Nõuande süstimiseks:

Süstiage lahus pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi  
kühmutamist väljavõtmist).

Süstiage aeglaselt, naha suhtes 45...90°-se nurga all.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/16/1165/005  
EU/1/16/1165/006  
EU/1/16/1165/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VALJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LIFMIOR 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**EELTÄIDETUD SÜSTLA ETIKETI TEKST – (25 mg eeltäidetud süstal) –  
EU/1/16/1165/005-007**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIOR 25 mg süst  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

25 mg/0,5 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARBI TEKST – (50 mg eeltäidetud süstal) – EU/1/16/1165/008-010****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LIFMIOR 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga LIFMIORI eeltäidetud süstal sisaldab 50 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

LIFMIORI abiaineteks on:  
Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus eeltäidetud süstlas

2 eeltäidetud süstalt 2 alkoholiga immutatud lappi

4 eeltäidetud süstalt

4 alkoholiga immutatud lappi

12 eeltäidetud süstalt

12 alkoholiga immutatud lappi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

Nõuanne viisimiseks:

Süstige nahas pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi  
kinnakapist väljavõtmist).

Süstige aeglaselt, naha suhtes 45...90°-se nurga all.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SEINAKESKTE  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/16/1165/008  
EU/1/16/1165/009  
EU/1/16/1165/010

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KÄRBUSSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LIFMIOR 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**EELTÄIDETUD SÜSTLA TEKST – (50 mg eeltäidetud süstal) – EU/1/16/1165/008-010**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIOR 50 mg süst  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg / 1 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARBI TEKST – (50 mg eeltäidetud pen-süstel) – EU/1/16/1165/011-013****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LIFMIOR 50 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga LIFMIORi pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

LIFMIORi abiaineteks on:  
Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus pen-süstlis (MYCLIC)

2 pen-süstlit MYCLIC  
2 alkoholiga immutatud lappi

4 pen-süstlit MYCLIC  
4 alkoholiga immutatud lappi

12 pen-süstlit MYCLIC  
12 alkoholiga immutatud lappi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne.

Nõuande süstimiseks:  
Süsti ige lahust pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi  
kühmutamist väljavõtmist).

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehtelt.

Hoida pen-süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SEINAKESSE  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KÄRBUSSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LIFMIOR 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**EELTÄIDETUD PEN-SÜSTLI TEKST – (50 mg eeltäidetud pen-süstel) – EU/1/16/1165/011-013**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIOR 50 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg / 1 ml

**6. MUU**

Pen-süstel MYCLIC

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARBI TEKST (kasutamiseks lastel) – EU/1/16/1165/001**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIFMIOR 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti  
etanertsept

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga LIFMIORi viaal sisaldab 10 mg etanertsepti.

### 3. ABIAINED

LIFMIORi abiaineteks on:

Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.

Lahusti: süstevesi

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks.

4 viaali pulbriga

4 süstlit 1 ml lahustiga

4 roostevaba süstlanõela

4 viaaliadapterit

8 alkoholiga immutatud lappi

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

Subkutaanne.

10 mg viaal on lastele, kellele on määratud 10 mg või vähem. Järgida arsti poolt antud juhendeid.

Iga viaal tuleb kasutada vaid üheks annuseks ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Pärast LIFMIORI süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe (maksimaalselt 6 tundi jooksul).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SEELT TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/16/1165/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LIFMIOR 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETI TEKST – (kasutamiseks lastel) – EU/1/16/1165/001**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIOR 10 mg süstepulber  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLA ETIKETI TEKST – (kasutamiseks lastel) – EU/1/16/1165/001**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LIFMIORi lahusti  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕKÜLJUKUTE JÄRGI**

1 ml süstevett

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### LIFMIOR 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti Etanercept

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi LIFMIORiga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigussümptomid kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIFMIORi kasutamist
3. Kuidas LIFMIORi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIFMIORi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend LIFMIORi süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

#### 1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse

LIFMIOR on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgude aktiivsust organismis. LIFMIOR vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab LIFMIORi kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi**, **psoriaatilise artriidi**, raske **aksiaalse spondüloartriidi**, sh **anküloseeriva spondüliidi** ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse LIFMIORi tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. LIFMIOR võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib LIFMIOR parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib LIFMIOR aeglustada nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

LIFMIORI määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
  - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
  - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

## 2. Mida on vaja teada enne LIFMIORI kasutamist

### Ärge kasutage LIFMIORI

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või LIFMIORI mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage LIFMIORI süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nõutisustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LIFMIORI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge LIFMIORI rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima LIFMIORI ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekkimist.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on LIFMIORI kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne LIFMIORiga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne LIFMIORiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi LIFMIORiga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama LIFMIORI kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutuda vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi LIFMIORiga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda LIFMIOR-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas LIFMIOR-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust LIFMIORI kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne LIFMIORI saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmiselt suurem. LIFMIORI kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud LIFMIORI või on võtnud LIFMIORiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebanärvilised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel LIFMIORI kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** LIFMIORI ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** LIFMIORI ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel LIFMIORI-ravi ajaks diabeediravimite annust.

### Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne LIFMIORI kasutamist. LIFMIORI kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset polümüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

LIFMIORI ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

### Muud ravimid ja LIFMIOR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada LIFMIORI koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

## Rasedus ja imetamine

LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal LIFMIORI, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud LIFMIORI. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste LIFMIORI kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

LIFMIOR-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest LIFMIOR eritub rinnapiima.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta LIFMIOR teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

## 3. Kuidas LIFMIORI kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et LIFMIORI toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata LIFMIORI süstete teistsuguse manustamissageduse.

### Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite LIFMIORI kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusevaluuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole LIFMIOR teie seisundit mõjutanud, võib arst anda kordusevaluuri ravimi kasutamine lõpetada.

### Ravimil on müügiluba lõppenud

### Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui LIFMIOR ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

### **Manustamisviis ja -tee**

LIFMIORI süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

LIFMIORI võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** LIFMIORI lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal LIFMIORI tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate LIFMIORI rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem LIFMIORI kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate LIFMIORI süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate LIFMIORI kasutamise**

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Allergilised reaktsioonid**

Kui teilheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe LIFMIORI süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile LIFMIORI suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

## Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres. Võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodusistatavate osakeste olemasolu nahal.
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, müdemeine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuum tunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud LIFMIORiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):  
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas vereitus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):  
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südamepuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüp); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõrge ja hulgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südamepuudulikkus.

paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krabihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine

### Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades arsti saate rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas LIFMIORI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuupäevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne LIFMIORI süstelahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal LIFMIOR külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel LIFMIOR tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kui LIFMIORI süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, temperatuuril kuni 25°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, ilma tükkide, helveste või osisteta.

LIFMIORI süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida LIFMIOR sisaldab

Toimeaine LIFMIORis on etanertsept. LIFMIORi üks 25 mg viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Teised abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool

lahusti: süstevesi

### Kuidas LIFMIOR välja näeb ja pakendi sisu

LIFMIOR 25 mg on saadaval valge süstelahuse pulbri ja lahustina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 4, 8 või 24 üksikannusega viaali, 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4, 8 või 24 süstlanõela, 4, 8 või 24 viaaliadapterit ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja ja tootja

#### Müügiloo hoidja:

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

#### Tootjad:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Eikeweg 12,  
2871 Puurs  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 67 11

#### **Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

#### **Česká Republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420-253 004 111

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

#### **Danmark**

Pfizer A/S

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

**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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2344000

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpsem teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**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 posrednišnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 40 00

**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

**7. Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks**

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. LIFMIORI annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Lahusti lisamine
- e. LIFMIORI lahuse väljatõmbamine viaalist

- f. Nõela asetamine süstlasse
- g. Süstekoha valik
- h. Süstekoha ettevalmistamine ja LIFMIORI lahuse süstimine
- i. Süstevahendite hävitamine

#### a. Sissejuhatas

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas LIFMIORI süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

#### b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. Ärge kasutage mingit muud süstalt.
- 1 LIFMIORI viaal
- 1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahust (süstevett)
- 1 nõel
- 1 viaaliadapter
- 2 alkoholiga immutatud lappi
- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla eelkannil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

#### c. LIFMIORI annuse ettevalmistus süstimiseks

- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage LIFMIORI viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1



Puhastage LIFMIORI viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.

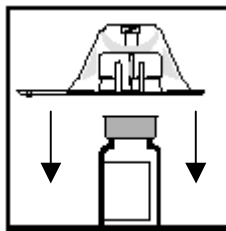
Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.

- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage LIFMIORI viaali otsa nii, et viaali adapteri teravik on tsentreeritud viaali korgil asuva tõstetud rõnga sisse (vt joonis 2).
- Hoidke viaali ühe käega kindlalt tasasel pinnal. Teise käega vajutage **SUUNAGA OTSE ALLA TUGEVALT** adapteri pakendile, kuni tunnete, kuidas adapteri otsik tungib läbi viaali korgi ja **TUNNETE JA KUULETE, KUIDAS ADAPTERI SERV LUKUSTUB KOHALE** (vt joonis 3). **Ärge** suruge adapterit alla nurga all (vt joonis 4). On tähtis, et viaali adapteri teravik läbib täielikult viaali korgi.

Joonis 2

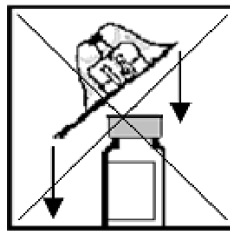


Joonis 3



**ÕIGE**

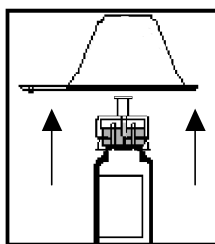
Joonis 4



**VALE**

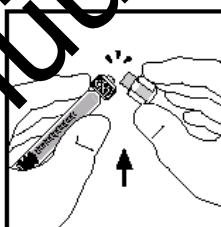
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



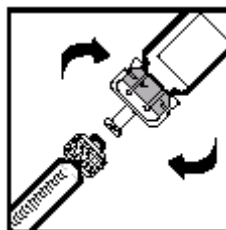
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, mures ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon on juba katki, ärge seda süstalt kasutage. Sel juhul alustage uue ravimialusega.
- Hoides süstla klaaskolbi (mitte valget kaelust) ühes käes ja viaali adapterit (mitte viaali) teises käes, ühendage süstal viaaliadapteriga asetades süstla otsiku viaaliadapteri avasse ning keerake kellaosuti liikumise suunas kuni täielikku sulgumiseni (vt joonis 7).

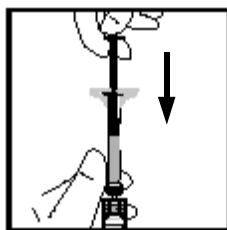
Joonis 7



d. Lahusti lisamine

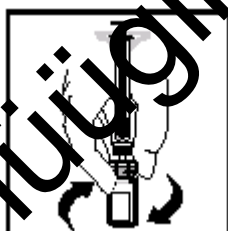
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 8).
- Kui lahusti on lisatud LIFMIORile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

Joonis 8



- Hoides süstalt ikka veel viaali küljes, pöörake pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 9). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget ahtu – see on normaalne. LIFMIORI **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamisega.

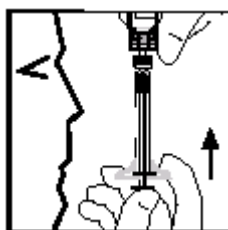
Joonis 9



e. LIFMIORI lahuse välja tõmbamine viaalst

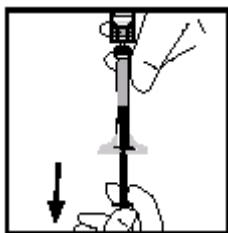
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



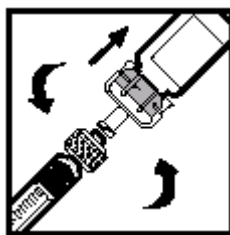
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Täiskasvanud patsientide jaoks tuleb välja tõmmata kogu vedelik. Laste jaoks tuleb välja tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu LIFMIORI viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate need hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12



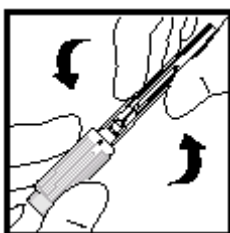
- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

(Märkus: Viaali võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

**f. Nõela asetamine süstlasse**

- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



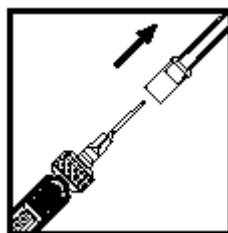
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, kuni on täielikult suletud (vt joonis 14).

Joonis 14



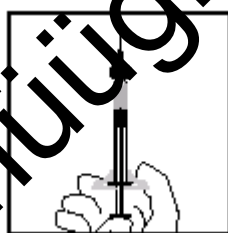
- Eemaldage süstlanõelalt kate nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 15). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 15



- Hoides süstalt ülespidi, eemaldage õhumullid süstlast, sõudes aeglaselt kolbi, kuni õhk on väljunud (vt joonis 16).

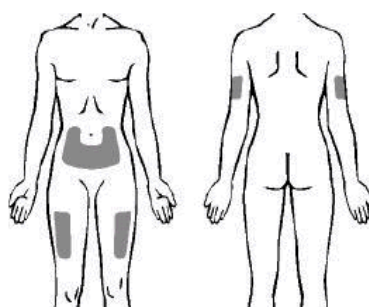
Joonis 16



**g. Süstekoha valik**

- LIFMIORI süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 17). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 17

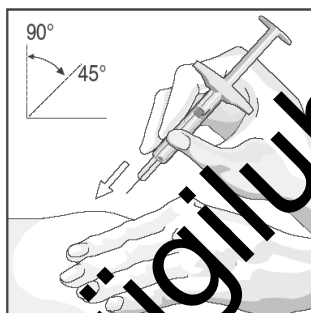


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

#### h. Süstekohta ettevalmistamine ja LIFMIORI lahuse süstimine

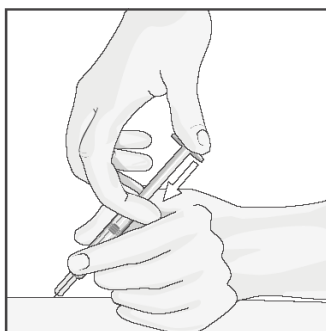
- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu LIFMIORI süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 18). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 18



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vahistage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 19).

Joonis 19



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohtale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohtale võib peale panna sideme.

**i. Süstevahendite hävitamine**

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhisteile.

**Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge LIFMIORI ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### LIFMIOR 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas LIFMIOR 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Etanertsept

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi LIFMIORiga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsel. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on sarnasuguse haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIFMIORI kasutamist
3. Kuidas LIFMIORI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIFMIORI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

#### 1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse

LIFMIOR on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. LIFMIOR vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab LIFMIORI kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi**, **psoriaatilise artriidi**, raske **aksiaalse spondüloartriidi**, sh **anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse LIFMIORI tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. LIFMIOR võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib LIFMIOR parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib LIFMIOR aeglustada nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

LIFMIORI määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
  - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
  - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

## 2. Mida on vaja teada enne LIFMIORI kasutamist

### Ärge kasutage LIFMIORI

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või LIFMIORI mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage LIFMIORI süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nõutisustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LIFMIORI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge LIFMIORI rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima LIFMIORI ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvad infektsioonid, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekkimist.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on LIFMIORI kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne LIFMIORiga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne LIFMIORiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi LIFMIORiga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama LIFMIORi kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutuda vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi LIFMIORiga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda LIFMIOR-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas LIFMIOR-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust LIFMIORi kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne LIFMIORi saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmiselt suurem. LIFMIORi kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud LIFMIORi või mõnda LIFMIORiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebanormaalset vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel LIFMIORi kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** süstlanõela ümbris on tehtud lateksist (kummi loomulane kumm). Informeerige oma arsti enne LIFMIORi kasutamist, kui nõela ümbrist kaitseb isik või kui LIFMIORi manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** LIFMIORi ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** LIFMIORi ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel LIFMIORi-ravi ajaks diabeediravimite annust.

## Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne LIFMIORi kasutamist. LIFMIORi kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suuõõnsel poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

LIFMIORi ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

## Muud ravimid ja LIFMIOR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud

ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada LIFMIORI koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

### **Rasedus ja imetamine**

LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal LIFMIORI, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud LIFMIORI. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste LIFMIORI kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

LIFMIOR-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest LIFMIOR eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta LIFMIOR teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

## **3. Kuidas LIFMIORI kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et LIFMIORI toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eeltäidetud süstlad on saadaval annustega 25 mg ja 50 mg.

### **Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)**

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata LIFMIORI süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

*Teie võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.*

Arst otsustab, kui kaua peaksite LIFMIORI kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole LIFMIOR teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamine lõpetada.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva LIFMIORI tugevuse (10 mg, 25 mg või 50 mg).

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui LIFMIOR ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

LIFMIORI süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

LIFMIORI võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstimise kohta on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** LIFMIORI lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna iga päev, millal LIFMIORI tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate LIFMIORI rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem LIFMIORI kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate LIFMIORI süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate LIFMIORI kasutamise**

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Allergilised reaktsioonid**

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe LIFMIORI süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused

- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile LIFMIORi suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

### Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, kiire hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhklus või moodustiste olemasolu nahal.
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui taheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud LIFMIORiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahanemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):  
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstelahja reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekitanud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):  
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage).

- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvide või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalg muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): lüüdi võimetus toota uusi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkeltsellkaratsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [Vilis](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### 5. Kuidas LIFMIORI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstelil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmikust **loodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni LIFMIORI lahus süstlas saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal LIFMIOR külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel LIFMIOR tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline LIFMIORile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida LIFMIOR sisaldab

#### 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Toimeaine LIFMIORis on etanertsept. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,5 ml lahust, mis sisaldab 25 mg etanertsepti.

#### 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Toimeaine LIFMIORis on etanertsept. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 1 ml lahust, mis sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teisted abiained on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas LIFMIOR välja näeb ja pakendi sisu

#### 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

LIFMIOR on saadaval eeltäidetud süstlana, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

LIFMIOR on saadaval eeltäidetud süstlana, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja:

Pfizer Europe MA BEG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

#### Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

#### **Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

#### **7. Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks**

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

##### **Sissejuhatus**

- 1. samm: Ettevalmistus süstimiseks**
- 2. samm: Süstekoha valik**
- 3. samm: LIFMIORI lahuse süstimine**
- 4. samm: Süstevahendite hävitamine**

##### **Sissejuhatus**

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas LIFMIORI süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

LIFMIORI lahust ei tohi enne kasutamist segada mitte ühegi teise ravimiga.

##### **1. samm: Ettevalmistus süstimiseks**

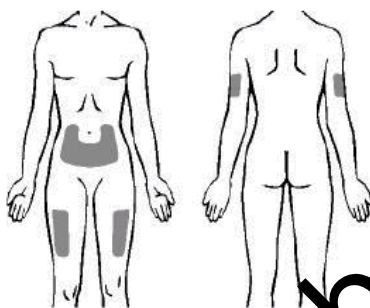
- Otsige endale, hästi valgustatud, lame tööpind.
- Võtke eeltäidetud süstlaid sisaldav LIFMIORI pakend külmikust välja ja asetage see siledale tööpinnale. Alustage ühest ülemisest nurgast ja tõmmake paberkate pakendi ülevalt ja külgedelt ära. Võtke pakendist üks eeltäidetud süstal ja üks alkoholilis niisutatud lapp ja asetage need tööpinnale. Ärge raputage LIFMIORI eeltäidetud süstalt. Asetage paberkate pakendile tagasi ja pange pakend allesjäänud eeltäidetud süstaldega tagasi külmikusse. Palun vaadake punkti 5 LIFMIORI säilitamise osas. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.
- Süstlas oleval LIFMIORI lahusel tuleb lasta saavutada 15 kuni 30 minuti jooksul toatemperatuur. Ärge eemaldage nõela kaitset sel ajal. Kui oodata, kuni lahus soojeneb toatemperatuurini, võib see süstimise teile mugavamaks muuta. Ärge soojendage LIFMIORI mingil muul moel (näiteks kuumas vees või mikrolaineahjus).**
- Pange kokku muud tarvikud, mida vajate süstimisel. Nende hulka kuuluvad alkoholilis niisutatud lapp LIFMIORI karbist ja vatitups või marli.
- Peske käed seebi ja sooja veega.

6. Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline LIFMIORile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

## 2. samm: Süstekoha valik

1. LIFMIORi süstimiseks eeltäidetud süstalt kasutades on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 1). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 1



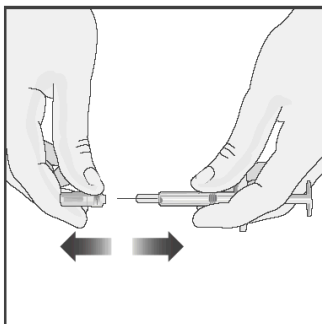
2. Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohest. Süstida ei tohi piirkonda, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja veritasarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
3. Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

## 3. samm: LIFMIORi lahuse süstimine

1. Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu LIFMIORi süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
2. Võtke eeltäidetud süstal tööpinnalt. Eemaldage nõela kate, tõmmates selle kindlalt otse süstalt maha (vt joonis 2). **Jälgige, et te kätte painutamise ega keeramisega selle eemaldamisel nõela ei vigastaks.**

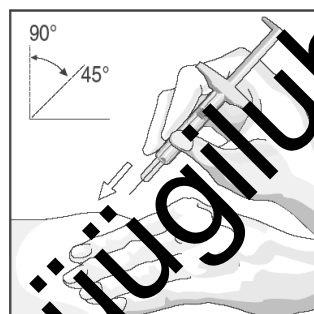
Pärast nõela katte eemaldamist võib nõela otsas olla vedelikutilk, see on normaalne. Ärge puudutage nõela või laske sellel mingit pinda puudutada. Ärge puudutage või lükake kolbi. See võib põhjustada vedeliku väljalekkimist.

Joonis 2



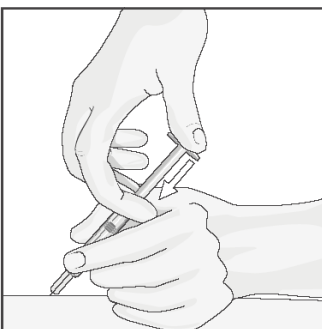
3. Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke sihe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
4. Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 3). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Mälgage, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 3



5. Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 4).

Joonis 4



6. Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel. Süstekohas võib esineda vähene veritsus. Võite süstekohale 10 sekundiks suruda vatitupsu või marli. Süstekohta **ei tohi** hõõruda. Vajadusel võite süstekoha sidemega katta.

#### 4. samm: Süstevahendite hävitamine

Eeltäidetud süstal on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks. Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **MITTE KUNAGI** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge LIFMIORI ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### LIFMIOR 50 mg süstelahus pen-süstlis Etanertsept

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusalane teave, mida teil on vaja teada enne ravi LIFMIORIGA ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigused nagu teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIFMIORi kasutamist
3. Kuidas LIFMIORi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIFMIORi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Pen-süstli MYCLIC kasutamine LIFMIORi süstimiseks (vt teisel küljel)

#### 1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse

LIFMIOR on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgude aktiivsust organismis. LIFMIOR vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18 aastased ja vanemad) saab LIFMIORi kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi**, **psoriaatilise artriidi**, raske **aksiaalse spondüloartriidi**, sh **anküloseeriva spondüliidi** ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse LIFMIORi tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. LIFMIOR võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib LIFMIOR parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib LIFMIOR aeglustada nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

LIFMIORI määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
  - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
  - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

## 2. Mida on vaja teada enne LIFMIORI kasutamist

### Ärge kasutage LIFMIORI

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või LIFMIORI mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage LIFMIORI süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nõutisustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LIFMIORI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge LIFMIORI rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima LIFMIORI ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvad infektsioonid, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekkimist.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on LIFMIORI kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna LIFMIORiga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne LIFMIORiga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne LIFMIORiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi LIFMIORiga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama LIFMIORI kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi LIFMIORiga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda LIFMIOR-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas LIFMIOR-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust LIFMIORI kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne LIFMIORI saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.

Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmiselt suurem.

LIFMIORI kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk.

Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud LIFMIORI või mõnda LIFMIORiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebanormaalsete vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.

Mõnel LIFMIORI kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.

- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** pen-süstli MYCLIC nõela kork on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kumm). Informeerige oma arsti enne LIFMIORI kasutamist, kui nõela korki käsitseb isik või kui LIFMIORI manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** LIFMIORI ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** LIFMIORI ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel LIFMIORI-ravi ajaks diabeediravimite annust.

## Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne LIFMIORI kasutamist. LIFMIORI kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** LIFMIORiga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

LIFMIORI ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

## Muud ravimid ja LIFMIOR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud

ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada LIFMIORI koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

### **Rasedus ja imetamine**

LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal LIFMIORI, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud LIFMIORI. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste LIFMIORI kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

LIFMIOR-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest LIFMIOR eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta LIFMIOR teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

## **3. Kuidas LIFMIORI kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et LIFMIORI toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on määratud LIFMIOR 50 mg. Annuse 25 mg manustamiseks on saadaval ka LIFMIOR 25 mg.

### **Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)**

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata LIFMIORI süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teie võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite LIFMIORI kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole LIFMIOR teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva LIFMIORI tugevuse (10 mg, 25 mg või 50 mg).

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui LIFMIOR ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

LIFMIORI süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

LIFMIORI võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstimise kohta on toodud pakendi infolehel punktis 7 „Pen-süstli MYCLIC kasutamine LIFMIORI süstimiseks”.** LIFMIORI lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalpäevad, millal LIFMIORI tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate LIFMIORI rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem LIFMIORI kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate LIFMIORI süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate LIFMIORI kasutamise**

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Allergilised reaktsioonid**

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe LIFMIORI süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused

- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile LIFMIORi suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

### Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, rinnahingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhklus või moodustiste olemasolu nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui taheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud LIFMIORiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahanemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):  
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstelahja reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekitatud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):  
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage).

- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõrvalduse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalg muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): lüüdi võimetus toota uusi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelilekk-karsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [Vilis](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### 5. Kuidas LIFMIORI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud pen-süstlil MYCLIC pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida pen-süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast pen-süstli võtmist külmikust oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pen-süstlis sisalduv LIFMIORI lahus saavutab toatemperatuuri. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitatakse see kohe ära kasutada.

LIFMIORI võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitav on üles märkida kuupäev, millal LIFMIOR külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel LIFMIOR tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. Lahus peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline LIFMIORile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida LIFMIOR sisaldab

Toimeaine LIFMIORis on etanertsept. Iga pen-süstel MYCLIC sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teised abiained on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas LIFMIOR välja näeb ja pakendi sisu

LIFMIOR on saadaval süstelahusena pen-süstlis (MYCLIC) (süstelahus). Pen-süstel MYCLIC sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruun lahust. Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 pen-süstlit ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja ja tootja

#### Müügiloo hoidja:

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

#### Tootjad:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxemburg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
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

**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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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  
dejalnosti, 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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Pen-süstli MYCLIC kasutamine LIFMIORI süstimiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

### Sissejuhatus

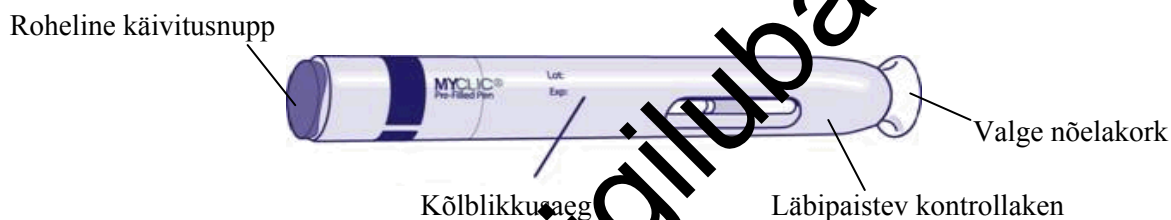
1. samm: Ettevalmistus LIFMIORI süstimiseks
2. samm: Süstekoha valik
3. samm: LIFMIORI lahuse süstimine
4. samm: Kasutatud pen-süstli MYCLIC hävitamine

### Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas kasutada pen-süstlit MYCLIC LIFMIORI süstimiseks. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda samm-sammult. Enda süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb pen-süstlit MYCLIC õigesti kasutada. Kui teil on süstimise kohta küsimusi, küsige abi oma arstilt või meditsiiniõelt.

Joonis 1

Pen-süstel MYCLIC



### 1. samm: Ettevalmistus LIFMIORI süstimiseks

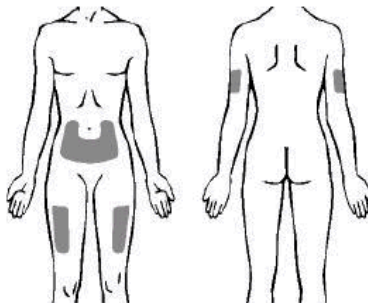
1. Otsige endale hästivalgustatud, kerge põlv.
2. Koguge kokku süstimiseks vajalikud esemed ja asetage need tasasele tööpinnale.
  - a. Üks pen-süstel MYCLIC ja üks alkoholis niisutatud lapp (võtke need pen-süstlite karbist, mida on teie külmkapis). Ärge raputage pen-süstlit.
  - b. Üks vatipall või marlitampoon
3. Kontrollige pen-süstlile märgitud kõlblikkusaega (kuu/aasta). Kui kuupäev on möödunud, ärge pen-süstlit kasutage ja pöörduge abi saamiseks apteekri poole.
4. Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline LIFMIORile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.
5. Jätke valge nõelakork otsa ja oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni LIFMIORI lahus pen-süstlis saavutab toatemperatuuri. Kui oodate, kuni lahus soojeneb toatemperatuurini, võib see süstimise teile mugavamaks muuta. Ärge soojendage seda muul viisil. **Hoidke pen-süstlit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

Kuni lahus pen-süstlis soojeneb toatemperatuurini, lugege läbi (allpool) 2. samm ja valige süstekoh.

## 2. samm: Süstekoha valik (vt joonis 2)

1. Soovitav süstekoht on reie keskosa esiküljel. Soovi korral võite kasutada kõhupiirkonda, välja arvatud 5 cm piirkond ümber naba. Keegi teine võib teid süstida ka õlavarre välisküljele.

Joonis 2



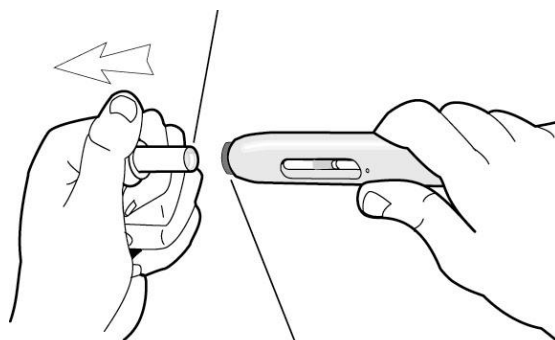
2. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on valulik, marraskil või kõvenenud. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmise süstekohtade kohta.).
3. Kui teil on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgematesse, paksenenud, punastesse või ketendavatesse nahalaikudesse.

## 3. samm: LIFMIORi lahuse süstimine

1. Oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pen-süstli olev lahus soojeneb toatemperatuurini, ning peske siis seebi ja veega käed.
2. Puhastage süstekoht alkoholiga niisutatud lapiga, kasutades ringjaid liigutusi, ja laske sellel kuivada. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
3. Võtke pen-süstel ja eemaldage valge nõelakork, tõmmates selle otse süstlalt maha (vt joonis 3). Jälgige, et te valge nõelakorgi painutamisega selle eemaldamisel nõela ei vigastaks ja ärge seda peale tagasi pange. Pärast nõelakorgi eemaldamist näete lillat nõela kaitsekate, mis nõela otsast veidi välja ulatub. Nõel on pen-süstli kaitstud kuni pen-süstli aktiveerimiseni. Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on ilma nõelakorgita käest kukkunud.

Joonis 3

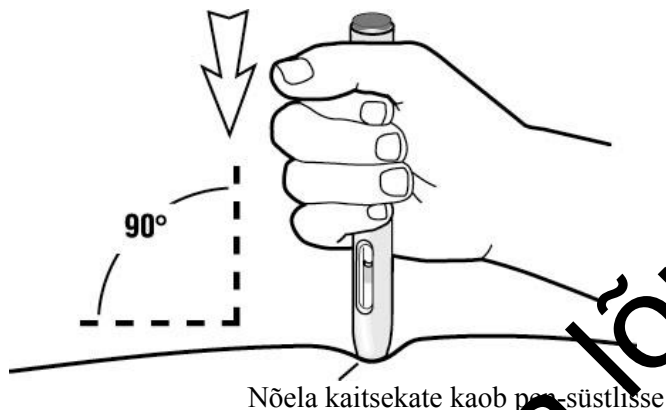
Valge nõelakork



Lilla nõela kaitsekate

4. Kergemaks ja mugavamaks süstimiseks pigistage nahk süstekohal kergelt vaba käe pöidla ja nimetissõrme vahele.
5. Hoidke pen-süstlit süstekoha suhtes õige nurga all (90°). **Vajutage pen-süstli lahtine ots kindlalt vastu nahka**, et nõela kaitsekate täielikult pen-süstlisse suruda. Nahk vajub veidi lohku (vt joonis 4). Pen-süstel aktiveerub vaid siis, kui nõela kaitsekate on täielikult pen-süstlisse surutud.

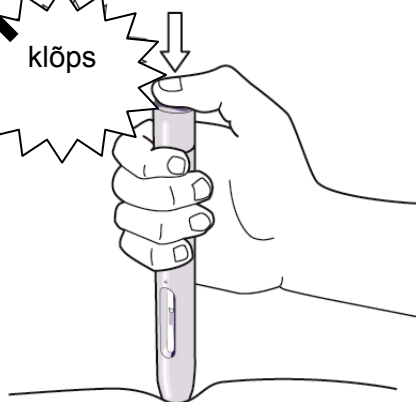
Joonis 4



6. Suruge pen-süstel **kindlalt** vastu nahka, et nõela kaitsekate täielikult pen-süstlisse suruda, vajutage süstimise alustamiseks pöidlaga pen-süstli otsas oleva **roheline nupu keskele ja vabastage see kohe** (vt joonis 5). Nupu keskele vajutamisel kuulete klõpsu. **Hoidke pen-süstlit kindlalt naha vastas, kuni kuulete teist klõpsu** või kuni esimesest klõpsust on möödunud 10 sekundit (kui see aeg täitub varem).

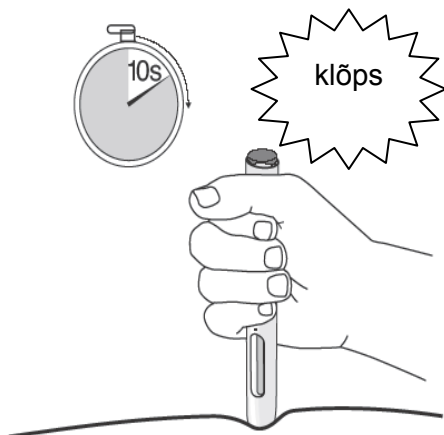
Märkus: kui teil ei õnnestu süstimist kirjeldatud viisil alustada, vajutage pen-süstel tugevamalt naha vastu ja vajutage uuesti rohelist nuppu.

Joonis 5

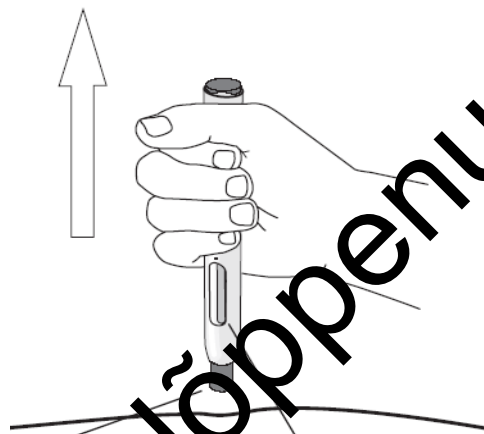


7. Kui kuulete klõpsu (kui te teist klõpsu ei kuule, siis 10 sekundi möödumisel), on süst valmis (vt joonis 6). Nüüd võite võtta pen-süstli nahalt ära (vt joonis 7). Pen-süstli ülestõstmisel tuleb lilla nõela kaitsekate automaatselt nõelale peale.

Joonis 6



Joonis 7

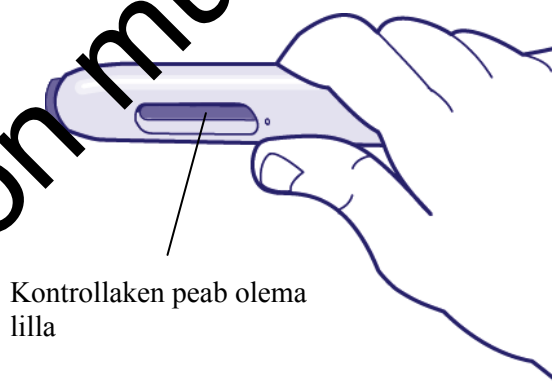


Lilla nõela kaitsekate tuleb  
nõelale peale

Kontrollaken on lillaks  
muutunud

8. Pen-süstli kontrollaken peaks nüüd olema üleni lillaks mis annab teada, et annus on õigesti süstitud (vt joonis 8). Kui aken ei ole üleni lilla, küsige abi meditsiiniõelt või apteekrilt, sest pen-süstel võis süstida LIFMIORI lahust puudulikult. Ärge proovige pen-süstlit uuesti kasutada ja ärge püüdke meditsiiniõe või apteekriga nõu pidada kasutada teist pen-süstlit.

Joonis 8



9. Kui märkate süstekohal veretilka, võite süstekohale 10 sekundiks suruda vati- või marlitampooni. Süstekohta ei tohi hõõruda.

#### 4. samm: Kasutatud pen-süstli MYCLIC hävitamine

- Pen-süstel on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks – seda ei tohi kunagi uuesti kasutada. Visake kasutatud pen-süstel ära vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele. Ärge proovige nõelale uuesti katet peale panna.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge LIFMIORI ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### LIFMIOR 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti Etanercept

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusalane teave, mida teil on vaja teada enne ravi LIFMIORIGA ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIFMIORi kasutamist
3. Kuidas LIFMIORi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIFMIORi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend LIFMIORi süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

#### 1. Mis ravim on LIFMIOR ja milleks seda kasutatakse

LIFMIOR on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. LIFMIOR vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

LIFMIORi määratakse järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
  - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
- psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

## 2. Mida on vaja teada enne LIFMIORI kasutamist

### Ärge kasutage LIFMIORI

- kui teie hooldada olev laps on etanertsepti või LIFMIORI mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage LIFMIORI süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LIFMIORI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge LIFMIORI rühkmisist ja pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima LIFMIORI ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui teie laps on LIFMIORI kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna LIFMIORiga ravi ajal patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne LIFMIORiga ravi alustamist last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülevaate, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema lapsel enne LIFMIORiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi LIFMIORiga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama LIFMIORI kasutamise.
- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel tema ravi LIFMIORiga.
- **Verehaired:** kui lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda LIFMIOR-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neuuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas LIFMIOR-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust LIFMIORI kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne LIFMIORI manustamist lapsele, kui lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. LIFMIORI kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise riski.

Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud LIFMIORI või muud LIFMIORiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvaja, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.

Mõnel LIFMIORI kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.

- **Tuulerõuged:** kui laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** LIFMIORI ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie hooldada olev laps on varem alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** LIFMIORI ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teie hooldada oleval lapsel on esinenud Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui lapsel on diabeet või kui ta kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada lapsel LIFMIORI-ravi ajaks diabeediravimite annust.

### Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne LIFMIORI kasutamist. LIFMIORI kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** LIFMIORiga ravitud juveniilse idioπαathilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

LIFMIORI ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või lasteoligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

### Muud ravimid ja LIFMIOR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või laps ei tohi kasutada LIFMIORI koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinra või abatasepti.

### Rasedus ja imetamine

LIFMIORI võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal LIFMIORI, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud LIFMIORI. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste LIFMIORI kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

LIFMIOR-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest LIFMIOR eritub rinnapiima.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta LIFMIOR teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### 3. Kuidas LIFMIORI kasutada

#### Kasutamine lastel ja noorukitel

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et LIFMIORI toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

10 mg viaal on lastele, kellele on määratud 10 mg või vähem. Iga viaal tuleks kasutada vaid üheks annuseks ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg LIFMIORI kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui LIFMIORI ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

#### Manustamisviis ja -tee

LIFMIORI süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

LIFMIORI võib kasutada kas koos toidu ja jookidega või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".** LIFMIORI lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meelde pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal LIFMIORI tuleb kasutada.

#### Kui te kasutate LIFMIORI rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem LIFMIORI kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

#### Kui te unustate LIFMIORI süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage lapsele kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

## Kui te lõpetate LIFMIORI kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate lapsel ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe LIFMIORI manustamine lapsele. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine või äkki tekkiv nahapinnasööde või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui lapsel tekib ükskõik milline ülalmainitud sümptom, võib tal olla allergiline reaktsioon LIFMIORI suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

### Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millele võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikkud, hellad kohad lapse nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu krambid või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **stabiilse süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklunde turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huulte ümbrus lapsel
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalsid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- **luupuse** või **luupusesarnase sündroomi** nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate lapsel neid nähte, rääkige sellest kohe arstile või viige laps lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud LIFMIORiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahanemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):  
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse).

Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.

- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):  
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüp); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (või arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sagedasem).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav väik); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hallgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihõõd luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): lüüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

#### Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

#### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas LIFMIORI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne LIFMIORI lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi LIFMIORI uuesti külmikusse panna. Kui LIFMIORI ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal LIFMIOR külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel LIFMIOR tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist). Viimane kuupäev ei tohi ületada seda kuupäeva, mis on märgitud välispakendile.

Pärast LIFMIORI süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, temperatuuril kuni 25°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteegilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida LIFMIOR sisaldab

Toimeaine LIFMIORis on etanertsept. LIFMIORI üks 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulbri ja lahusti viaal sisaldab 10 mg etanertsepti. Valmislahus sisaldab 10 mg/ml etanertsepti.

Teised abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool

lahusti: süstevesi.

### Kuidas LIFMIOR välja näeb ja pakendi sisu

LIFMIOR 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval valge pulbrina koos lahustiga süstelahuse valmistamiseks (pulber süstelahuse valmistamiseks). Iga pakend sisaldab 4 viaali, 4 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussels  
Belgium

#### Tootjad:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

#### **Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

#### **7. Juhend LIFMIORI süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks**

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. LIFMIORI annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Lahusti lisamine
- e. LIFMIORI lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Nõela asetamine süstlasse
- g. Süstekoha valik
- h. Süstekoha ettevalmistamine ja LIFMIORI lahuse süstimine
- i. Süstevahendite hävitamine

##### **a. Sissejuhatus**

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas LIFMIORI süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda samm-sammult. Õige süstimistehnika ja lapsele manustatava annuse osas juhendab teid esmalt lastearst või meditsiiniõde. Ärge püüdke ravimit süstida lapsele enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada samas süstlas või viaalis mitte ühegi teise ravimiga. LIFMIORI säilitamise kohta vt lõik 5.

##### **b. Ettevalmistus süstimiseks**

- Pöskke korralikult käed.
  - Õige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. **Ärge** kasutage mingit muud süstalt.

*1 LIFMIORI viaal*

*1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahustit (süstevett)*

*1 nõel*

*1 viaaliadapter*

*2 alkoholiga immutatud lappi*

- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. LIFMIORI annuse ettevalmistus süstimiseks

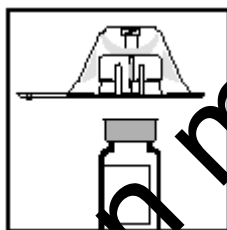
- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage LIFMIORI viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1

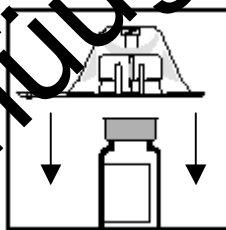


- Puhastage LIFMIORI viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.
- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage LIFMIORI viaali otsa nii, et viaali adapteri teravik on tsentreeritud viaali korgil asuva tõstetud rõnga sisse (vt joonis 2).
- Hoidke viaali ühe käega kindlalt tasasel pinnal. Teise käega vajutage **SUUNAGA OTSE ALLA TUUGEVALT** adapteri pakendile, kuni tunnete, kuidas adapteri otsik tungib läbi viaali korgi ja **TUNNETE JA KUULETE, KUIDAS ADAPTERI SERV LUKUSTUB KOHALE** (vt joonis 3). **ÄRGE** suruge adapterit alla nurga all (vt joonis 4). On tähtis, et viaali adapteri teravik läbib täielikult viaali korgi.

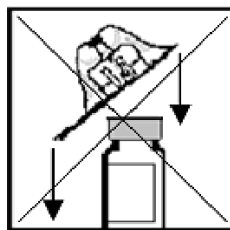
Joonis 2



Joonis 3



Joonis 4

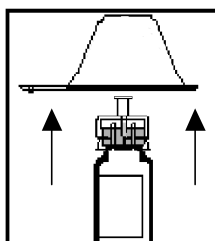


ÕIGE

VALE

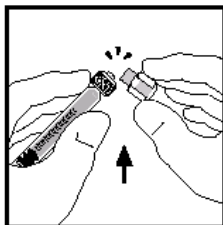
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



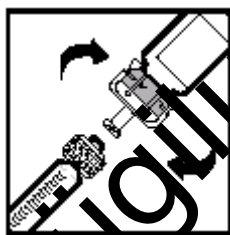
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon otsiku ja kaeluse vahel on juba katki, ärge seda süstalt kasutage. Sulgumisel alustage uue ravimialusega.
- Hoides süstla klaaskolbi (mitte valget kaelust) ühes käes ja viaali adapterit (mitte viaali) teises käes, ühendage süstal viaaliadapteriga asetades süstla otsiku viaaliadapteri avasse ning keerake kellaosuti liikumise suunas kuni täielikku sulgumiseni (vt joonis 7).

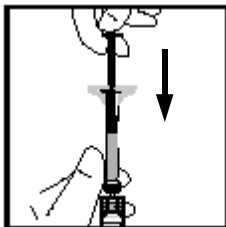
Joonis 7



#### d. Lahusti lisamine

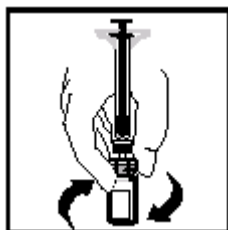
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahuhullide teket (vt joonis 8).
- Kui lahusti on lisatud LIFMIORile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

Joonis 8



- Hoides süstalt ikka veel viaali küljes, pöörake pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 9). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. LIFMIORi **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamisega.

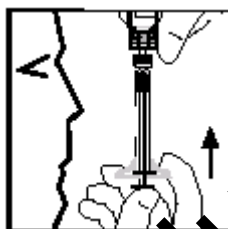
Joonis 9



e. **LIFMIORi lahuse väljatõmbamine viaalist**

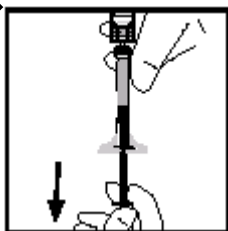
- Lastearst ja õde peavad teid informeerima, milline on õige kogus lahust, mis tuleb viaalisse välja tõmmata. Kui arst ei ole teile juhendeid andnud, palun kontakteeruge arstiga.
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



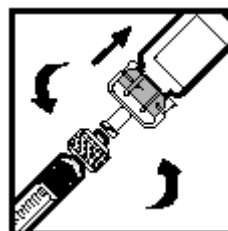
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Välja tuleb tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu LIFMIORi viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate need hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12

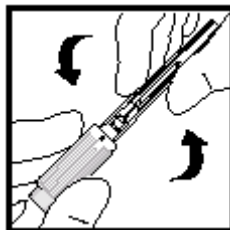


- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

**f. Nõela asetamine süstlasse**

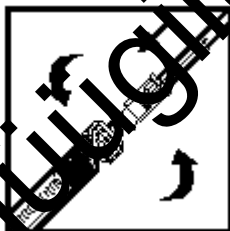
- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



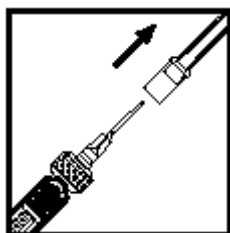
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteineris.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, kuni on täielikult suletud (vt joonis 14).

Joonis 14



- Eemaldage süstlanõelalt kate nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 15). Ärge painutage väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 15



- Hoides süstalt ülespidi, eemaldage õhumullid süstlast, surudes aeglaselt kolbi, kuni õhk on väljunud (vt joonis 16).

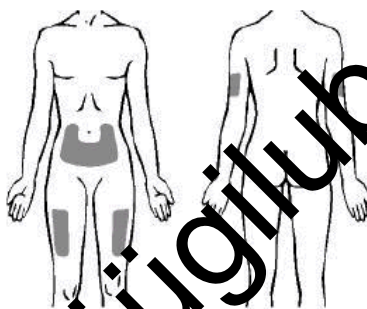
Joonis 16



#### g. Süstekoha valik

- LIFMIORI süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge, 2) reie tagakülge, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülg (vt joonis 17). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 17

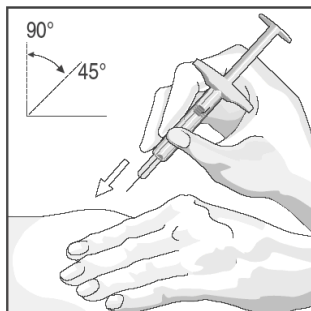


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kirenenud. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või kirenenud nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

#### h. Süstekoha ettevalmistamine ja LIFMIORI lahuse süstimine

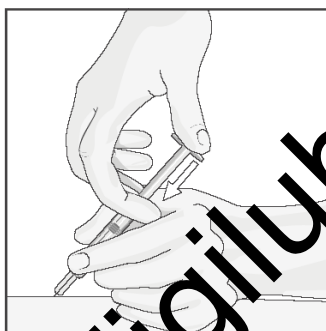
- Puhastage üle alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu LIFMIORI süstitakse, kasutades ringikujulisi liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Tõlgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 18). Kui olete juba kogenum, leiate lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 18



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et suutida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 19).

Joonis 19



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.

**i. Süstevahendite hävitamine**

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri nõuetele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge LIFMIORI ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.