

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas. Etanercepts ir himēriskas olbaltumvielas dimērs, kas iegūts gēnu inženierijas veidā, apvienojot cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora-2 (TNFR2/p75) ekstracelulāro ligandu saistošo daļu ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Šī Fc daļa satur atzarojumu, CH₂ un CH₃ daļas, bet tai nav IgG1 CH₁ daļas. Etanercepts satur 934 aminoskābes un tā šķīstamā molekulmasa ir aptuveni 150 kilodaltonu. Etanercepta specifiskā aktivitāte ir $1,7 \times 10^6$ vienības/mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

LIFMIOR kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontraindicēts), nav bijusi pietiekama.

LIFMIOR var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

LIFMIOR ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka LIFMIOR viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

LIFMIOR lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pētīta.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka LIFMIOR uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRP) un vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai kurai nav norādīta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

LIFMIOR terapija jāsāk un jāpārrauga speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar LIFMIOR, jāiesniedz Pacienta drošības informācijas karte.

Pieejamā šādi LIFMIOR stiprumi: 10 mg, 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija

parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar LIFMIOR ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar LIFMIOR, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Devai jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Devai jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušajiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg ldevu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir noteikta atkārtota LIFMIOR terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

LIFMIOR ievada subkutānas injekcijas veidā. LIFMIOR pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāizšķīdina 1 ml šķīdinātāja (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā LIFMIOR flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

LIFMIOR terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms LIFMIOR terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (farmakoloģiskā diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionellozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot vienšūņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Ir jābrīdina pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem LIFMIOR terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc. LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot LIFMIOR lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd liētu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentģenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt pacienta drošības informācijas kartē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni imūnā pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tuberkuloze diagnosticēta aktīva tuberkuloze, LIFMIOR terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms LIFMIOR terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē LIFMIOR terapijas ieguvuma/riska līdzsvars. Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja LIFMIOR terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā LIFMIOR. Tika ziņots

arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms LIFMIOR lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot LIFMIOR pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma LIFMIOR. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē LIFMIOR jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga LIFMIOR un anakinra lietošana, salīdzinot ar LIFMIOR lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts paaugstināts klīniskais ieguvums. Tādēļ LIFMIOR un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un LIFMIOR, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojojot LIFMIOR, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reģistrētās populācijās.

Divi juvenilā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāapsver profilaktiska Varicella zoster imūnglobulīna lietošana.

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Novērotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēc reģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar LIFMIOR, pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā LIFMIOR, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

LIFMIOR terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par seroanālu identificēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, nav pieejami. Dabultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma LIFMIOR, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet titrs titrs bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri LIFMIOR nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

LIFMIOR terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar LIFMIOR, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrazijas, LIFMIOR terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja LIFMIOR terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrazijas apstiprinās, LIFMIOR terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Pacienti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropatiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu LIFMIOR terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot LIFMIOR pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un LIFMIOR un

metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja LIFMIOR vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. LIFMIOR un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

LIFMIOR lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojot LIFMIOR pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par LIFMIOR lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nereti veicinoši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar LIFMIOR vai placebo, LIFMIOR nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad LIFMIOR nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot LIFMIOR pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, netika pierādīta LIFMIOR efektivitātē Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. LIFMIOR nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc LIFMIOR lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pretidiabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas ievērojamas blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējās atšķirības 60 gadu veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskiem pacientiem pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

Iekaisīga zarnu slimība (IZS) un uveīts pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA)
Pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, ir ziņots par IZS un uveītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar LIFMIOR vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR un anakinra, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar LIFMIOR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). LIFMIOR un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un LIFMIOR lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja LIFMIOR, pacientiem kombinētās terapijas grupā novērojās statistiski nozīmīgu vidējā leikocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja LIFMIOR vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Pacientiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot LIFMIOR kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroidīšu pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par kombināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības LIFMIOR terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*-OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu priekšlaicīgu

dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. LIFMIOR drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar LIFMIOR. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās LIFMIOR devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Ziņots, ka pēc subkutānas ievadīšanas cilvēkam etanercepts izdalās mātes pienā. Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Tā kā imūnglobulīni, līdzīgi kā daudzas citas zāles, cilvēkam var izdalīties mātes pienā, jāletē par bērna barošanas ar krūti vai LIFMIOR lietošanas pārtraukšanu, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām LIFMIOR blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem LIFMIOR. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem LIFMIOR lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi LIFMIOR lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamās blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpinātā minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar pieaugušajiem un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|--|---|--|--|--|------------------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)* | | Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)* | Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viensūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)* | | B hepatīta reaktivācija, listerioze |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | | | Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leiomioma* | | Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neitropēnija | Panleukopēnija* | Aplastiskā anēmija* | Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)* |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas bojājumu autoantivielu veidošanos)* | Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu) | Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze | | Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | | Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizējošas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, | | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|----------------------|---------------------------------|--|---|------------------------------|---|
| | | | | hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora neuropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes | | |
| Acu bojājumi | | | Uveīts, sklerīts | | | |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | Sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu) | | |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | | | | Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)* | | |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija* | Autoimūns hepatīts* | | |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | Nieci, izsitumi | Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi | Sūvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas | Toksiskā epidermas nekrolīze | |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | | Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai | | |

Zāles vairs nav reģistrētas

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|--|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------|--|
| | | | | vilkēdei līdzīgs sindroms | | |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums) * | Drudzis | | | | |

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos apturēti 6 gadus tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar LIFMIOR ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 551 ankilozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar LIFMIOR. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumi un 43 nemelanoma ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzis un limfoma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā LIFMIOR terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar LIFMIOR ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja LIFMIOR laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu LIFMIOR monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī LIFMIOR kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo per klīniskā psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar LIFMIOR ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriāzes ārstēšanas pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

LIFMIOR lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ieskaitot, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēgumu sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). LIFMIOR terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma LIFMIOR, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības koriģētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija LIFMIOR grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS (antivielas pret DNS), nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan LIFMIOR, gan placebo grupā. LIFMIOR ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (sastopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma LIFMIOR un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma LIFMIOR monoterapiju, un 22% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits < 1000/mm³). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (sastopamības biežums: retāk).

Pediatrikā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatrikiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu infekcijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot LIFMIOR, attīstījās infekcija; 38 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar LIFMIOR pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja LIFMIOR, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Pēcregistrācijas novērošanas laikā ir bijuši ziņojumi par iekaisīgu zarnu slimību un uveītu pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā bija ļoti maz gadījumu, kas liecināja par pozitīvu terapijas atsākšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādēļ, ja zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto procedūru](#) ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja nevēlamas akūtas toksicitātes. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu klīniski ievadīja sev subkutāni 62 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. LIFMIOR antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanerceptam konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimeru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krustveidīgās saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF

bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, viena neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījuma pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg LIFMIOR vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanu (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (ACR 20: LIFMIOR 61% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; ACR 50: LIFMIOR 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ LIFMIOR, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan ACR 20, gan ACR 50 atbildes reakcijai).

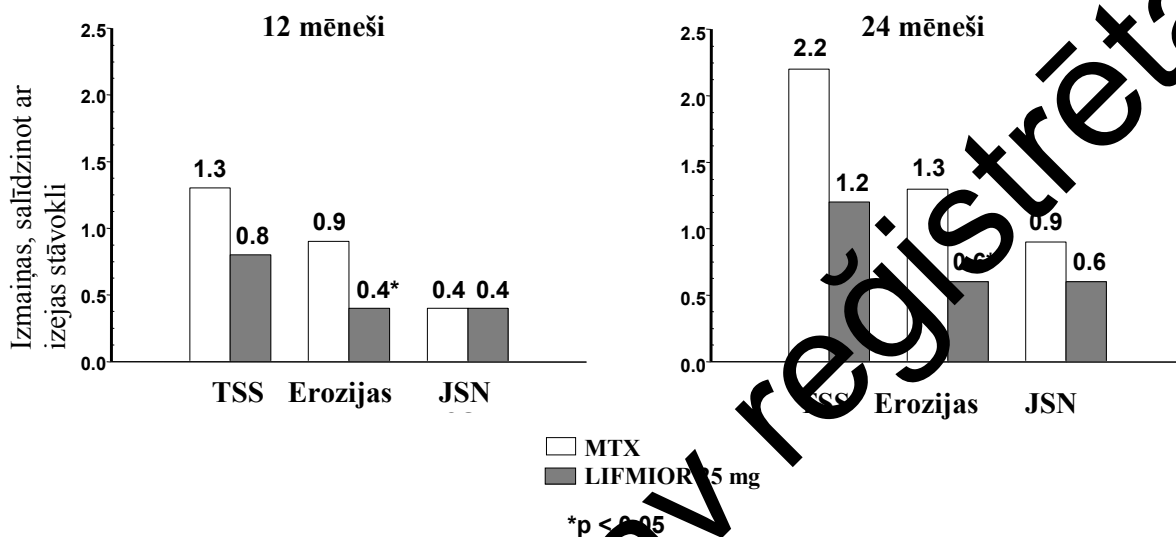
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma LIFMIOR sasniedza ACR 70 atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. LIFMIOR terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem ACR kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*, kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskā veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc LIFMIOR lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas LIFMIOR lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājuma posmā ja pacienti saņēma LIFMIOR bez pārtraukuma.

LIFMIOR efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg LIFMIOR devu ievadīja subkutāni (s.c) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg LIFMIOR, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg LIFMIOR deva ievērojamu uzlabošanu pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. LIFMIOR 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. LIFMIOR 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg LIFMIOR. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana ārstējot ar LIFMIOR monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7.5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta LIFMIOR un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās LIFMIOR un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un *HAQ* punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

| Mērķa kritērijs | Metotreksāts (n=228) | LIFMIOR (n=223) | LIFMIOR + metotreksāts (n=231) |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| ACR atbildes reakcija^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% ^{†,ϕ} |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% ^{†,ϕ} |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% ^{†,ϕ} |
| DAS | | | |
| Punktu skaits izejas stāvoklī ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 ^{†,ϕ} |
| Punktu skaits 52. nedēļā ^b | 3,0 | 3,0 | 2,2 ^{†,ϕ} |
| Remisija ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,ϕ} |
| HAQ | | | |
| Izejas stāvoklī | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52. nedēļā | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,ϕ} |

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

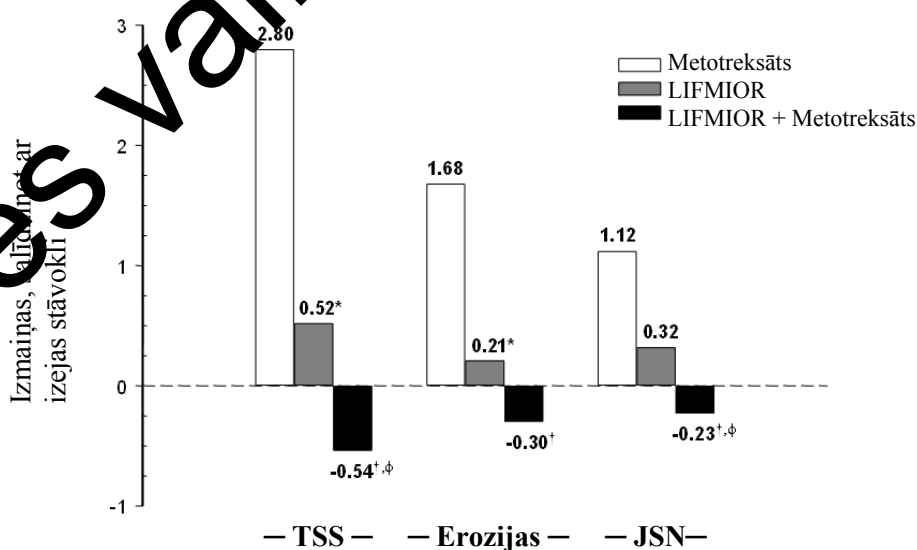
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un ϕ = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka LIFMIOR grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafiku turāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR ar metotreksātu,

† = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un
φ = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas LIFMIOR monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, p < 0,05). Atšķirības starp LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas (p < 0,05). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Abu LIFMIOR dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal – DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *psoriātisks mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti nenovēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopēju ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcija tika noteikta kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC*) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

| Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Placebo n = 104 | LIFMIOR ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| 3. mēnesis | 15 | 59 ^b |
| 6. mēnesis | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| 3. mēnesis | 4 | 38 ^b |
| 6. mēnesis | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| 3. mēnesis | 0 | 11 ^b |
| 6. mēnesis | 1 | 5 ^b |
| PAARK | | |
| 3. mēnesis | 31 | 72 ^b |
| 6. mēnesis | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg LIFMIOR subkutāni divas reizes nedēļā

b: p < 0,001, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

c: p < 0,01, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu ārstēšanās mēnešu laikā. LIFMIOR bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos (p < 0,001), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotriksāla terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu (p < 0,001).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas < 0,5) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attieciņi 73% un 47%, p ≤ 0,001). LIFMIOR ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu plēnīšanās novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējais (SK) izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

| Laiks | Placebo (n = 104) | Etanercepts (n = 101) |
|-------------|----------------------|---------------------------|
| 12. mēnesis | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SK = standarta kļūda.

a. p = 0,0001.

LIFMIOR terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par LIFMIOR efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošu spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

LIFMIOR efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar LIFMIOR. Lielākajā no šiem pētījumiem (n=277) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos nekad izklāsti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

| Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā | | |
|---|----------------------------------|------------------|
| | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
| Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija | Placebo N=139 | LIFMIOR N=138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 nedēļas | 22 | 46 ^a |
| 3 mēneši | 27 | 60 ^a |
| 6 mēneši | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 nedēļas | 7 | 24 |
| 3 mēneši | 13 | 45 ^a |
| 6 mēneši | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 | | |
| 2 nedēļas | 2 | 12 ^b |
| 3 mēneši | 7 | 29 ^b |
| 6 mēneši | 5 | 28 ^b |
| a: p<0,001, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |
| b: p=0,002, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

LIFMIOR efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg LIFMIOR vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktāšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sāpuma stāvokli un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanu ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

| Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā | Placebo N=106 līdz 109* | LIFMIOR N=103 līdz 105* |
|--|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40 | 5,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS daļējā remisija | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: p<0,001, b:<0,05 un c:<0,05, attiecīgi starp LIFMIOR un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās iliosakrālās locītavas (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 LIFMIOR pacientu grupā (n=95), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā (n=95) (p<0,001). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR, visiem LIFMIOR lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL (n=153) un 1,40 mugurkaulam (n=154).

LIFMIOR terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanu no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumā, tajā skaitā Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā

netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju ($PASI < 50$ vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimības pasliktinājās un kuri pietiekami ilgu laiku saņēma vismaz visas trīs galvenās pieejamās sistēmiskās terapijas adekvātas devas, lai varētu novērtēt atbildes reakciju.

LIFMIOR efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina LIFMIOR ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā LIFMIOR drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza $PASI$ 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanos vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stablu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma LIFMIOR devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss ($PASI$) novērtēšanas laikā bija ≥ 10 . LIFMIOR tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām LIFMIOR devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu LIFMIOR (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma LIFMIOR 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma LIFMIOR devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg LIFMIOR reizi nedēļā.

1. pētījumā 12. nedēļā LIFMIOR terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju ($PASI$ 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti LIFMIOR terapijas grupā sasniedza $PASI$ 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

| Atbildes r-ja (%) | -----2. pētījums----- | | | | -----3. pētījums----- | | | -----4. pētījums----- | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---|--|
| | Placebo n = 166 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | | | Placebo n = 193 12. ned. | -----LIFMIOR-- | | Placebo n = 46 12. ned. | -----LIFMIOR---- | |
| | | 25 mg 2 x ned. n = 162 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 162 24. ned. ^a | 50 mg 2 x ned. n = 164 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 164 24. ned. ^a | | 25 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | | 50 mg 1 x ned. n = 96 12. ned. | 50 mg 1 x ned. n = 90 24. ned. ^a |
| <i>PASI</i> 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| <i>PASI</i> 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| <i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p<0,0001, salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija (*PASI* ≥150% no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji smilības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas LIFMIOR terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem LIFMIOR deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI* 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI* 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījumā 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija lielāka pacientu ar *PASI* 75 proporcija (28%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) (p<0,0001). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI* 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā LIFMIOR tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktoros, kas medikām palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret LIFMIOR

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija ne-neitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatriem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmiskais sarkanais). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai neprasīs to. Šie pacienti turpināja lietot vienu nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu (< 0,2 mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) LIFMIOR divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti LIFMIOR vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu amsana ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot LIFMIOR, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja LIFMIOR, uzlabošanās turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatriem, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot LIFMIOR līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

LIFMIOR monoterapijas (n=103), LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas (n=294) vai metotreksāta monoterapijas (n=197) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar LIFMIOR, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem, un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas LIFMIOR terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu LIFMIOR terapijas pārtraukšanas vai ieteicamās devas samazināšanas sekas pēc ilgstošas LIFMIOR lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg LIFMIOR (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars LIFMIOR randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatrišķiem pacientiem pēc 12 nedēļām

| | LIFMIOR 0,8 mg/kg Vienu reizi nedēļā (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|----------------------------------|---|------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “tīrs” vai “minimāls” n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Saīsinājums: sPGA-statisks ārsta vispārējais novērtējums.

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma LIFMIOR 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētā periodā konstatētā.

Randomizētājā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā LIFMIOR lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, LIFMIOR ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar LIFMIOR bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg LIFMIOR devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar LIFMIOR 50 mg vienu reizi nedēļā (n=21) un LIFMIOR divas reizes nedēļā (n=16) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu reizes nedēļā veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analizē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā (N=154) un 25 mg divas reizes nedēļā (N=148).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, LIFMIOR farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa paaugstinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gadus vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analizē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriiskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par LIFMIOR lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu.

Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

LIFMIOR toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka LIFMIOR nepieņem genotoksiska iedarbība. LIFMIOR kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatalā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

LIFMIOR pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. LIFMIOR neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makakos pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)

Saharoze

Trometamols

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Izmantošanai derīga šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā līdz 25°C saglabājas 6 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un nosacījumiem atbild lietotājs, un šķīdumu nevar uzglabāt ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ja šķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

LIFMIOR var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (4 ml, I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un normālu plastmasas vāciņu. LIFMIOR tiek piegādāts ar pilnšļircēm, kas satur ūdeni injekcijām. Šļirces pagatavotas no I tipa stikla. Kastītē ir 4, 8 vai 24 LIFMIOR flakoni, 4, 8 vai 24 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 4, 8 vai 24 adatas, 4, 8 vai 24 flakonu adapteri un 8, 16 vai 48 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par riskiem

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

LIFMIOR pirms lietošanas izšķīdina 1 ml ūdens injekcijām un ievada subkutānas injekcijas veidā. LIFMIOR nesatur antibakteriālus konservantus, tādēļ pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām tas jāievada pēc iespējas ātrāk (6 stundu laikā pēc izšķīdināšanas). Šķīduma nedrīkst būt uzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, viendabīgam, bez pārslām vai daļiņām. Flakonā var būt neliels daudzums baltu putu, tas ir normāli. LIFMIOR nedrīkst lietot, ja viss pulveris flakonā nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Šādā gadījumā šķīduma pagatavošanai izmantojiet citu flakonu.

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdināšanu LIFMIOR flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 1
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercept ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugāta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (KKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas. Etanercepts ir himēriskas olbaltumvielas dimērs, kas iegūts gēnu inženierijas veidā, apvienojot cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora-2 (TNFR2/p75) ekstracelulāro ligandu saistošo daļu ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Šī Fc daļa satur atzarojumu, CH₂ un CH₃ daļas, bet tai nav IgG1 CH₁ daļas. Etanercepts satur 934 aminoskābes un tā šķīstamā molekulas masa ir aptuveni 150 kilodaltonu. Etanercepta specifiskā aktivitāte ir $1,7 \times 10^6$ vienības/mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains, viegli iedzeltens vai viegli brūngans.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

LIFMIOR kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

LIFMIOR var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

LIFMIOR ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka LIFMIOR viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

LIFMIOR lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pētīta.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka LIFMIOR uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltums (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tai skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

LIFMIOR terapija jāsaņem un jāpārrauga speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar LIFMIOR, jāizsniedz Pacienta drošības informācijas karte.

Pieejami šādi LIFMIOR stiprumi: 10 mg, 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts
Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar LIFMIOR ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir nodēvēta atkārtota terapija ar LIFMIOR, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

LIFMIOR devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva precīzi jānosaka mg/kg, izmantojot pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatīt tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg un vairāk, devu var pielāgot, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Juvenils idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg ldevu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota LIFMIOR terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

LIFMIOR ievada subkutānas injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

LIFMIOR terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai kalzētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms LIFMIOR terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot vienšūņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportunistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā potenciālo oportunistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem LIFMIOR terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc. LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot LIFMIOR lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un citus plašām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvu, gan neaktīvu (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt pacienta drošības informācijas kartē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, LIFMIOR terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latentā) tuberkuloze, pirms LIFMIOR terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar

pretuterkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē LIFMIOR terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja LIFMIOR terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā LIFMIOR. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms LIFMIOR lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējoši LIFMIOR pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma LIFMIOR. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē LIFMIOR jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga LIFMIOR un anakinra lietošana, salīdzinot ar LIFMIOR lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ LIFMIOR un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un LIFMIOR, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Pilnšļirces adatas uzgalis satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kurām ir alerģijas, vai gadījumos, ja LIFMIOR tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Lietojojot LIFMIOR, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, nekonstatēja reģistrēta veida paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Laundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas laundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem laundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtināta riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu laundabīgu asinsrades vai norobežotu laundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstēšanu pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši laundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās laundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar LIFMIOR pēcregistrācijas periodā, ziņots par laundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apvienotam pusei gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi laundabīgie audzēji, arī reti laundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt laundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā ar LIFMIOR, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

LIFMIOR terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem LIFMIOR, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma LIFMIOR, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri LIFMIOR nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

LIFMIOR terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imatoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrazijas, LIFMIOR terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja LIFMIOR terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrazijas apstiprinās, LIFMIOR terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu LIFMIOR terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot LIFMIOR pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja LIFMIOR vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. LIFMIOR un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

LIFMIOR lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo LIFMIOR pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par LIFMIOR lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliecinoši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar LIFMIOR vai placebo, LIFMIOR nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad LIFMIOR nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot LIFMIOR pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, netika pierādīta LIFMIOR efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. LIFMIOR nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc LIFMIOR lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriem pacientiem pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamas vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” nodaļas tekstā).

Iekaisīga zarnu slimība (IZS) un uveīts pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA). Pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, ir ziņots par IZS un uveītu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar LIFMIOR un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar LIFMIOR vai anakinru monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (NPI) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar LIFMIOR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). LIFMIOR un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un LIFMIOR lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja LIFMIOR, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, lietoja LIFMIOR vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinētu terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot LIFMIOR kopā ar glikokortikoidiem, salīdzinot (izņemot sulfasalazīnu), nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības LIFMIOR terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497) netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanas gadījumā grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. LIFMIOR drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar LIFMIOR. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās LIFMIOR devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Ziņots, ka pēc subkutānas ievadīšanas cilvēkam etanercepts izdalās mātes pienā. Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Tā kā imūnglobulīni, līdzīgi kā daudzas citas zāles, cilvēkam var izdalīties mātes pienā, jālemj par bērna barošanas ar krūti vai LIFMIOR lietošanas pārtraukšanu, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīntraktā infekcijas un ādas infekcijas), alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām LIFMIOR blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem LIFMIOR. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem LIFMIOR lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku

anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi LIFMIOR lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar pieaugušajiem un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži $\geq 1/10$ | Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ | Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ | Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$ | Ļoti reti $< 1/10000$ | Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem) |
|--|---|--|--|--|-----------------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)* | | Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)* | Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā inozīss, sifilīss, vienoņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)* | | B hepatīta reaktivizācija, listerioze |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | | | Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze | | Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neutropēnija | Pancitopēnija* | Aplastiskā anēmija* | Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)* |
| Imūnsistēmas traucējumi | | Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās* | Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu) | Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze | | Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | | Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai | | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|--|----------------------|---------------------------------|--|---|------------------------------|---|
| | | | | lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neiīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizācija un polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes | | |
| Acu bojājumi | | | Ūveīts, sklerīts | | | |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | Sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu) | | |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidnes daļas slimības | | | | Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)* | | |
| Aknas un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija* | Autoimūns hepatīts* | | |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | Nieze, izsitumi | Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un | Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstināta jutības izraisīts | Toksiskā epidermas nekrolīze | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|--|---------------------------|---|---|---------------------|--|
| | | | pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi | vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas | | |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | | Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms | | |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums) * | Drudzis | | | | |

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfomām līdzīgi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar LIFMIOR un metotreksātu kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar LIFMIOR ārstēti psoriātiskā artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankirozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar LIFMIOR. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, ziņots par 18 ļaundabīgu audzēju gadījumiem, 30 ļaundabīgu audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankirozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā LIFMIOR terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar LIFMIOR ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja LIFMIOR laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, kriptokoku, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, hepatītu, herpes zoster infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otitis pūtonītu, pneimoniju, pielonefritu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, rincoīdu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu LIFMIOR monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī LIFMIOR kombināciju ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar LIFMIOR ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

LIFMIOR lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). LIFMIOR terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanocēna lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņu), vīrusu (tajā skaitā herpes zoster), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma LIFMIOR, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcregistrācijas perioda apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *neumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija LIFMIOR grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%).

Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardioliipīna antivielas, bija līdzīgs gan LIFMIOR, gan placebo grupā. LIFMIOR ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālās plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālās plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma LIFMIOR un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma LIFMIOR monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilu leikocītu skaits < 1000/mm³). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,88% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,77% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriiskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatrikiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatriiskajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī

4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēcoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1.daļa, atklāts pētījums), lietojot LIFMIOR, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar LIFMIOR pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja LIFMIOR, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), spēšvāderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par mikroorganismu aktivācijas sindromu.

Pēcregistrācijas novērošanas laikā ir bijuši ziņojumi par iekaisīgu zarnu slimību un veģetu pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā bija ļoti maz gadījumu, kas liecināja par pozitīvu terapijas atsākšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. LIFMIOR antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes

faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, viena neradiogrāfiska aksiālā spondiloartīta pētījuma pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīla idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimības nozīmīgiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL) 10 mg un 25 mg LIFMIOR vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas koleģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: LIFMIOR 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: LIFMIOR 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ LIFMIOR, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma LIFMIOR sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. LIFMIOR terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*, kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

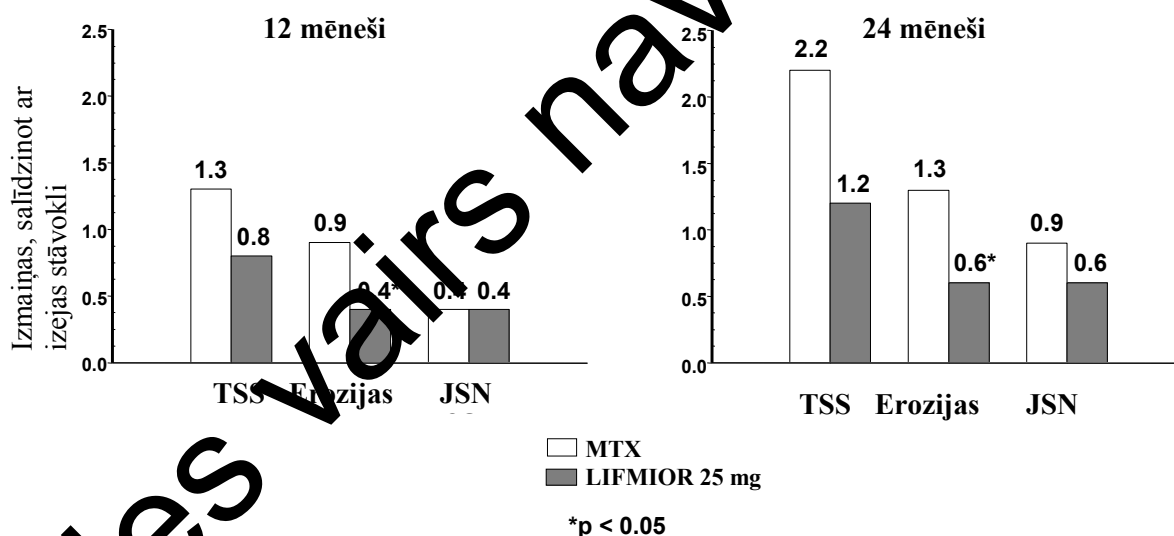
Pēc LIFMIOR lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas LIFMIOR lietoja bez

pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma LIFMIOR bez pārtraukuma.

LIFMIOR efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg LIFMIOR devu ievadīja subkutāni (s.c) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg LIFMIOR, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg LIFMIOR deva ievērojamu uzlabošanu pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing Score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. LIFMIOR 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. LIFMIOR 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg LIFMIOR. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ieldzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota nepiemierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar LIFMIOR monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta LIFMIOR un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās LIFMIOR un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā

zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

| Mērķa kritērijs | Metotreksāts (n=228) | LIFMIOR (n=223) | LIFMIOR + metotreksāts (n=231) |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| ACR atbildes reakcija^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% ^{†,φ} |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% ^{†,φ} |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% ^{†,φ} |
| DAS | | | |
| Punktu skaits izejas stāvoklī ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Punktu skaits 52. nedēļā ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Remisija ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Izejas stāvoklī | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52. nedēļā | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

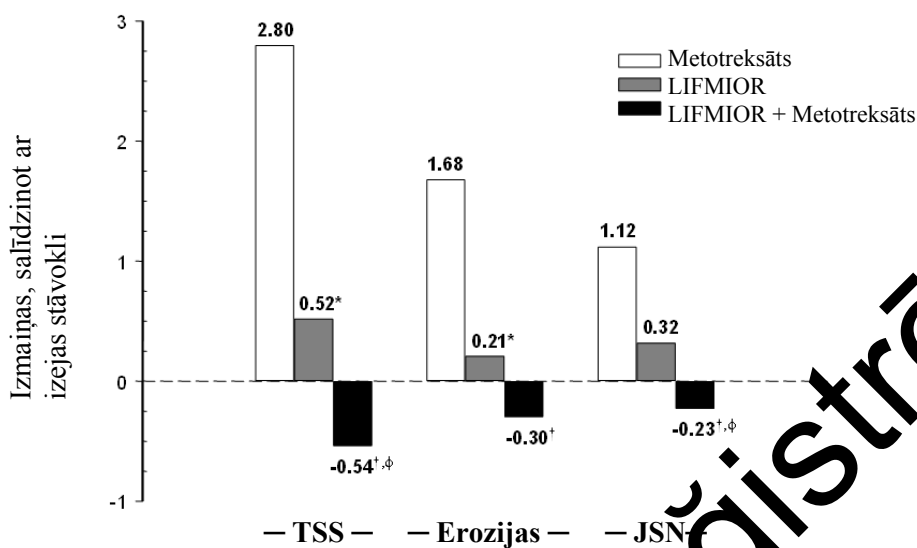
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score - DAS*) ņemtas vidējās vērtības.

c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un φ = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka LIFMIOR grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas kādā mērķī bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafiku zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR ar metotreksātu, † = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un φ = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas LIFMIOR monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri pabeidza iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta LIFMIOR (50 mg divas reizes nedēļā vai 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 173 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā un 133 pacienti saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Abu LIFMIOR dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal – DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacientiem novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un

kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC*) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

| Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā | | |
|---|----------------------------------|--------------------|
| Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
| | Placebo n = 104 | LIFMIOR n = 101 |
| ACR 20 | | |
| 3. mēnesis | 15 | 59 ^b |
| 6. mēnesis | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| 3. mēnesis | 4 | 38 ^b |
| 6. mēnesis | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| 3. mēnesis | 0 | 11 ^b |
| 6. mēnesis | 1 | 9 ^c |
| PAARK | | |
| 3. mēnesis | 31 | 72 ^b |
| 6. mēnesis | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg LIFMIOR subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. LIFMIOR bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski lielāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radiogrāfiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). LIFMIOR ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

| Laiks | Placebo (n = 104) | Etanercepts (n = 101) |
|-------------|----------------------|---------------------------|
| 12. mēnesis | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SK = standarta kļūda.

a. p = 0,0001.

LIFMIOR terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par LIFMIOR efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pēfīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

LIFMIOR efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar LIFMIOR. Lielākā daļa no šiem pētījumiem (n=277) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanu pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

| Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā | | |
|---|----------------------------------|------------------|
| | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
| Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija | Placebo N=139 | LIFMIOR N=138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 nedēļas | 22 | 46 ^a |
| 3 mēneši | 27 | 60 ^a |
| 6 mēneši | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 nedēļas | 7 | 24 |
| 3 mēneši | 13 | 45 ^a |
| 6 mēneši | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 | | |
| 2 nedēļas | 2 | 12 ^b |
| 3 mēneši | 7 | 29 ^b |
| 6 mēneši | 5 | 28 ^b |
| a: p<0,001, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |
| b: p=0,002, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

LIFMIOR efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapija paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg LIFMIOR vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 50 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

| Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā | Placebo N=106 līdz 109* | LIFMIOR N=103 līdz 105* |
|--|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS daļējā remisija | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp LIFMIOR un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 LIFMIOR pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem LIFMIOR lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,4 ISL ($n=153$) un 1,40 mugurkaulam ($n=154$).

LIFMIOR terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumā, tajā skaitā Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health Status Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novērojama uzlabošanās līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju ($PASI < 50$ vai PGA mazāks nekā „labš”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimības pasliktinājās un kuri pietiekami ilgu laiku saņēma vismaz visas trīs galvenās pieejamās sistēmiskās terapijas adekvātas devas, lai varētu novērtēt atbildes reakciju.

LIFMIOR efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina LIFMIOR ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā LIFMIOR drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza $PASI 75$ (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index — PASI*) punktu skaita uzlabošanos vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit

(112) pacienti tika randomizēti un saņēma LIFMIOR devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. LIFMIOR tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām LIFMIOR devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu LIFMIOR (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma LIFMIOR 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma LIFMIOR devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg LIFMIOR reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā LIFMIOR terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti LIFMIOR terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

| | -----2. pētījums----- | | | | -----3. pētījums----- | | | | -----4. pētījums----- | | |
|--|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---|--|-----|----|
| | Placebo n = 166 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 193 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 46 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | | |
| | | 25 mg 2 x ned. n = 162 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 164 12. ned. ^a | | 25 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | | 50 mg 1 x ned. n = 96 12. ned. | 50 mg 1 x ned. n = 90 24. ned. ^a | | |
| Atbildes r-ja (%) | | | | | | | | | | | |
| <i>PASI</i> 50 | 14 | 58* | 70* | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| <i>PASI</i> 75 | 4 | 34* | 44* | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| <i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis | | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p < 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

a. 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b. Statisks pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija (*PASI* $\geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz

par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas LIFMIOR terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem LIFMIOR deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI 75* līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI 75* atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija lielāka pacientu ar *PASI 75* proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI 75*.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā LIFMIOR tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās iepriekšajos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas medikāli pilnā mērā izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to izvēlēties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret LIFMIOR

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija ne-neutralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediatriiskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatrikiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) LIFMIOR divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti LIFMIOR vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu,

funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot LIFMIOR, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja LIFMIOR, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanos nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatrie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot LIFMIOR līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

LIFMIOR monoterapijas ($n=103$), LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas ($n=26$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatrie pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%). Kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar LIFMIOR 0,8 mg/kg katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Visiem no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas LIFMIOR terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu LIFMIOR terapijas pārtraukšanas vai ieteicamās devas samazināšanas sekas pēc ilgstošas LIFMIOR lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 21 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā SPA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg LIFMIOR (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars LIFMIOR randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēklveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

| | LIFMIOR 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Saīsinājums: sPGA-statistisks Ārsta vispārējais novērtējums

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma LIFMIOR 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā LIFMIOR lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, LIFMIOR ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēklveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar LIFMIOR bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošību saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnreāģijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pētīt savienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg LIFMIOR devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $27,5 \pm 13,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar LIFMIOR 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un LIFMIOR divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustinājamā pētījumā veseliem brīvprātīgiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Atklātajā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izkļiedes tilpums ir 7,6 l, izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, LIFMIOR farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par LIFMIOR lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērota pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecuma no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija nedaudz līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.2. Preklīniskie dati par drošumu

LIFMIOR toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka LIFMIOR nepiemīt genotoksiska iedarbība. LIFMIOR kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

LIFMIOR pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. LIFMIOR neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pērtiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrijs hlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

LIFMIOR var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīga stikla šļirce (1. tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli.

Kastītē ir 4, 8 vai 24 LIFMIOR pilnšļirces un 4, 8 vai 24 spirta tamponi. Adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīga stikla šļirce (1. tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli.

Kastītē ir 2, 4 vai 12 LIFMIOR pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponi. Adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnšļirces injekcijas LIFMIOR vienreizējās lietošanas pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 15 līdz 30 minūtes). Kamēr pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgalis nav jānoņem. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8 REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Valsts aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas. Etanercepts ir himēriskas olbaltumvielas dimērs, kas iegūts gēnu inženierijas veidā, apvienojot cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora-2 (TNFR2/p75) ekstracelulārā ligandu saistošo daļu ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Šī Fc daļa satur atzarojumu, CH₂ un CH₃ daļas, bet tai nav IgG1 CH₁ daļas. Etanercepts satur 934 aminoskābes un tā šķīstamā molekulmasa ir aptuveni 150 kilodaltonu. Etanercepta specifiskā aktivitāte ir $1,7 \times 10^6$ vienības/mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains, viegli iedzīdents vai viegli brūngans.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

LIFMIOR kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontraindicēts), nav bijusi pietiekama.

LIFMIOR var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

LIFMIOR ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka LIFMIOR viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija pret metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija pret metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

LIFMIOR lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pētīta.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Ir pierādīts, ka LIFMIOR uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRP) un vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, ja nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontraindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

LIFMIOR terapija jāsāk un jāpārrauga speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar LIFMIOR, jāiesniedz Pacienta drošības informācijas karte.

LIFMIOR pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg aktīvās vielas. Citas LIFMIOR formas satur 10 mg, 25 mg vai 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg LIFMIOR, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar LIFMIOR ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar LIFMIOR, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušajiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

LIFMIOR devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva precīzi jānosaka mg/kg, izmantojot pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatiet tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg un vairāk, devu var pielāgot, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg lielu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota LIFMIOR terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

LIFMIOR ievada subkutānas injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. apakšpunktā „MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces izmantošana LIFMIOR ievadīšanai”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

LIFMIOR terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms LIFMIOR terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, virusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus) izraisītas infekcijas. Dažos gadījumos attiecīgās sēnītes vai citas oportunistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportunistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem LIFMIOR terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc. LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot LIFMIOR lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai ilgā kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan latentu (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personīgo tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un ieteikš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt pacienta drošības informācijas kartē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, LIFMIOR terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms LIFMIOR terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē LIFMIOR terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja LIFMIOR terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā LIFMIOR. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms LIFMIOR lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot LIFMIOR pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēmuši LIFMIOR. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē LIFMIOR jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga LIFMIOR un anakinra lietošana, salīdzinot ar LIFMIOR lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ LIFMIOR un anakinra kombinācija lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un LIFMIOR, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo LIFMIOR, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Pildspalvveida pilnšļirce adalimumāls satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja LIFMIOR tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, nokaisījuma veida vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar LIFMIOR pēcregistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Tajā pašā pusē gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā LIFMIOR, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

LIFMIOR terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem LIFMIOR, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī trivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma LIFMIOR, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri LIFMIOR nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

LIFMIOR terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrazijas, LIFMIOR terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja LIFMIOR terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrazijas apstiprinās, LIFMIOR terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu LIFMIOR terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot LIFMIOR pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā, kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja LIFMIOR vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. LIFMIOR un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

LIFMIOR lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo LIFMIOR pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēc reģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par LIFMIOR lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliecinoši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar LIFMIOR vai placebo, LIFMIOR nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad LIFMIOR nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot LIFMIOR pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, netika pierādīta LIFMIOR efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. LIFMIOR nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc LIFMIOR lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriem pacientiem pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamas vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” nodaļas tekstā).

Iekaisīga zarnu slimība (IZS) un uveīts pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA). Pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, ir ziņots par IZS un uveītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar LIFMIOR un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar LIFMIOR vai anakinru monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (NPI) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar LIFMIOR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). LIFMIOR un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un LIFMIOR lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja LIFMIOR, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, lietoja LIFMIOR vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinētu terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot LIFMIOR kopā ar glikokortikoidiem, salicātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfāriņu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības LIFMIOR terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimtu defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497) netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanas gadījumā grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. LIFMIOR drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar LIFMIOR. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās LIFMIOR devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Ziņots, ka pēc subkutānas ievadīšanas cilvēkam etanercepts izdalās mātes pienā. Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Tā kā imūnglobulīni, līdzīgi kā daudzas citas zāles, cilvēkam var izdalīties mātes pienā, jālemj par bērna barošanas ar krūti vai LIFMIOR lietošanas pārtraukšanu, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīntraktā infekcijas un ādas infekcijas), alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām LIFMIOR blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem LIFMIOR. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem LIFMIOR lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku

anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi LIFMIOR lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar pieaugušajiem un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži $\geq 1/10$ | Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ | Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ | Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$ | Ļoti reti $< 1/10000$ | Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem) |
|--|---|--|--|---|-----------------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)* | | Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)* | Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā inozīss, sifilīss, viensiju, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)* | | B hepatīta reaktivizācija, listerioze |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | | | Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze | | Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neutropēnija | Pancitopēnija* | Aplastiskā anēmija* | Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)* |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās* | Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu) | Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze | | Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | | Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai | | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|--|----------------------|---------------------------------|--|---|------------------------------|---|
| | | | | lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neiīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizācija un polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes | | |
| Acu bojājumi | | | Ūveīts, sklerīts | | | |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | Sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu) | | |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidusceļas slimības | | | | Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)* | | |
| Aknas un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija* | Autoimūns hepatīts* | | |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | Nieze, izsitumi | Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un | Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstināta jutības izraisīts | Toksiskā epidermas nekrolīze | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|--|---------------------------|---|---|---------------------|--|
| | | | pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi | vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas | | |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | | Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms | | |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums) * | Drudzis | | | | |

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfomām līdzīgi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar LIFMIOR un metotreksātu kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīga plašotajam pētītajam populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar LIFMIOR ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankilozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar LIFMIOR. Grupā no 271 pārēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgu audzēju gadījumi un 43 melanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā LIFMIOR terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēklveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar LIFMIOR ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja LIFMIOR laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, laringītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, hepatītu, herpes zoster infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otitis media, peritonītu, pneimoniju, pielonefītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, rinģeļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu LIFMIOR monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī LIFMIOR kombināciju ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēklveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar LIFMIOR ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

LIFMIOR lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). LIFMIOR terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanocēna lietošanu ir ziņots par oportunistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā herpes zoster), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma LIFMIOR, oportunistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcregistrācijas perioda apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportunistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *neumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportunistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija LIFMIOR grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%).

Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardioliipīna antivielas, bija līdzīgs gan LIFMIOR, gan placebo grupā. LIFMIOR ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālo plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālo plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (sastopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma LIFMIOR un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma LIFMIOR monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilu leikocītu skaits < 1000 mm³). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,88% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,77% (sastopamības biežums: retāk).

Pediatriiskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriiskiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriiskiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatriiskajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī

4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēcoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot LIFMIOR, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar LIFMIOR pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja LIFMIOR, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), spēka vāderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir bijuši 4 ziņojumi par reakcijas aktivācijas sindromu.

Pēcregistrācijas novērošanas laikā ir bijuši ziņojumi par iekaisīgu zarnu slimību un veģetu pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā bija ļoti maz gadījumu, kas noveda pie pozitīvu terapijas atsākšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. LIFMIOR antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes

faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, viena neradiogrāfiska aksiālā spondiloartroīta pētījuma pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīla idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriskiem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četrus) simptomu modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg LIFMIOR vai placebo divas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritēriju.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: LIFMIOR 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: LIFMIOR 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ LIFMIOR, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma LIFMIOR sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. LIFMIOR terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ, kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

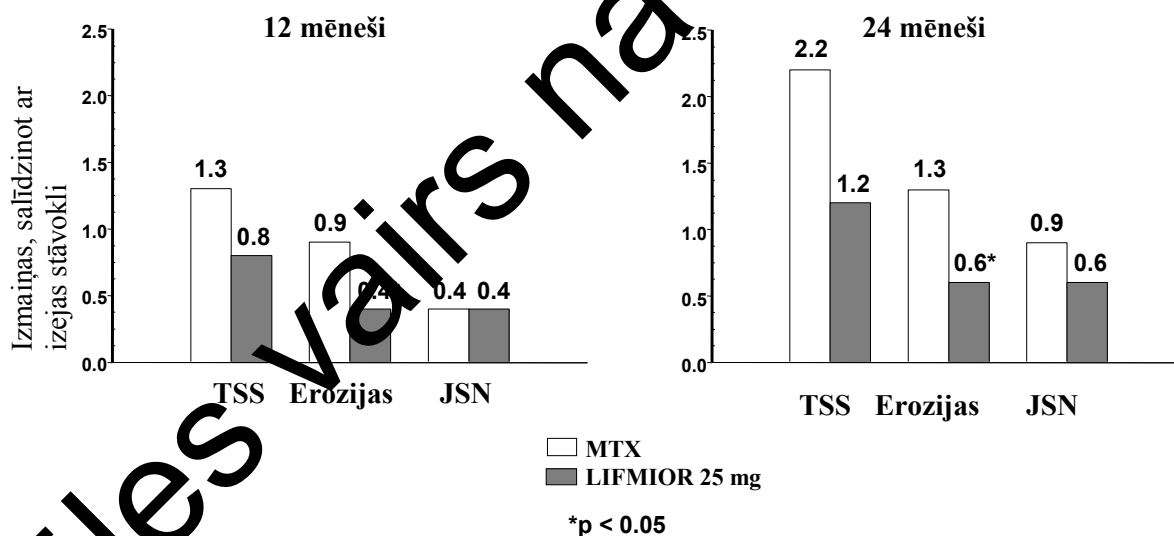
Pēc LIFMIOR lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas LIFMIOR lietoja bez

pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma LIFMIOR bez pārtraukuma.

LIFMIOR efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg LIFMIOR devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg LIFMIOR, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvokli pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg LIFMIOR deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plauktu/plauktu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. LIFMIOR 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. LIFMIOR 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg LIFMIOR. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ieldzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar LIFMIOR monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta LIFMIOR un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās LIFMIOR un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā

zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

| Mērķa kritērijs | Metotreksāts (n=228) | LIFMIOR (n=223) | LIFMIOR + metotreksāts (n=231) |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| ACR atbildes reakcija^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% ^{†,φ} |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% ^{†,φ} |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% ^{†,φ} |
| DAS | | | |
| Punktu skaits izejas stāvoklī ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Punktu skaits 52. nedēļā ^b | 3,0 | 3,0 | 2,9 ^{†,φ} |
| Remisija ^c | 14% | 18% | 27% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Izejas stāvoklī | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52. nedēļā | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

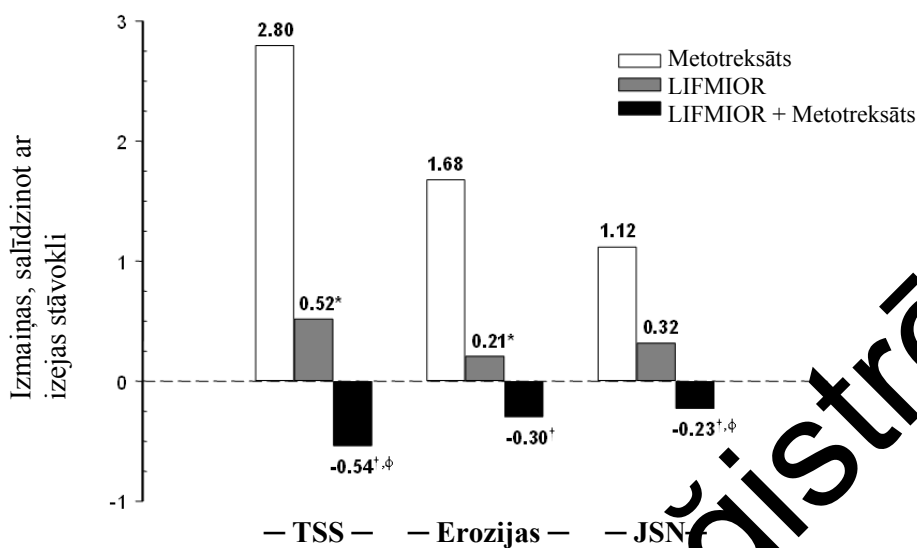
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un φ = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka LIFMIOR grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas mērītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafiķā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR ar metotreksātu, † = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un φ = $p < 0,05$, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas LIFMIOR monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri pabeidza iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 133 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā un 113 pacienti saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Abu LIFMIOR dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu. Tika pierādīts, ka LIFMIOR 50 mg/ml reizes devas injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal – DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks

artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC*) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

| Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā | | |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
| | Placebo n = 104 | LIFMIOR ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| 3. mēnesis | 15 | 5 ^b |
| 6. mēnesis | 13 | 5 ^b |
| ACR 50 | | |
| 3. mēnesis | 4 | 38 ^b |
| 6. mēnesis | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| 3. mēnesis | 0 | 11 ^b |
| 6. mēnesis | 1 | 9 ^c |
| PAARK | | |
| 3. mēnesis | 31 | 72 ^b |
| 6. mēnesis | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg LIFMIOR subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 1 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. LIFMIOR bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu darbspējas kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbspējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, darbspējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). LIFMIOR ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

| Laiks | Placebo (n = 104) | Etanercepts (n = 101) |
|-------------|----------------------|---------------------------|
| 12. mēnesis | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SK = standarta kļūda.

a. p = 0,0001.

LIFMIOR terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par LIFMIOR efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pēfīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

LIFMIOR efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar LIFMIOR. Lielākā daļa no šiem pētījumiem (n=277) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozi. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta LIFMIOR deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanu pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

| Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā | | |
|---|----------------------------------|------------------|
| | Pacientu procentuālais īpatsvars | |
| Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija | Placebo N=139 | LIFMIOR N=138 |
| <i>ASAS 20</i> | | |
| 2 nedēļas | 22 | 46 ^a |
| 3 mēneši | 27 | 60 ^a |
| 6 mēneši | 23 | 58 ^a |
| <i>ASAS 50</i> | | |
| 2 nedēļas | 7 | 24 |
| 3 mēneši | 13 | 45 ^a |
| 6 mēneši | 10 | 42 ^a |
| <i>ASAS 70</i> | | |
| 2 nedēļas | 2 | 12 ^b |
| 3 mēneši | 7 | 29 ^b |
| 6 mēneši | 5 | 28 ^b |
| a: p<0,001, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |
| b: p=0,002, LIFMIOR salīdzinājumā ar placebo | | |

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

LIFMIOR efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapija parādžēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg LIFMIOR vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar LIFMIOR uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 50 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

| Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā | Placebo N=106 līdz 109* | LIFMIOR N=103 līdz 105* |
|--|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS daļējā remisija | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp LIFMIOR un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 LIFMIOR pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem LIFMIOR lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,4 ISL ($n=153$) un 1,40 mugurkaulam ($n=154$).

LIFMIOR terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai, salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novērojama uzlabošanās līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju ($PASI < 50$ vai PGA mazāks nekā „labš”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimības pasliktinājās un kuri pietiekami ilgu laiku saņēma vismaz visas trīs galvenās pieejamās sistēmiskās terapijas adekvātas devas, lai varētu novērtēt atbildes reakciju.

LIFMIOR efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina LIFMIOR ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā LIFMIOR drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza $PASI \geq 75$ (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index — PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit

(112) pacienti tika randomizēti un saņēma LIFMIOR devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. LIFMIOR tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām LIFMIOR devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu LIFMIOR (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma LIFMIOR 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma LIFMIOR devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg LIFMIOR reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā LIFMIOR terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti LIFMIOR terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

| | -----2. pētījums----- | | | | -----3. pētījums----- | | | | -----4. pētījums----- | | |
|--|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---|--|-----|----|
| | Placebo n = 166 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 193 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 46 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | | |
| | | 25 mg 2 x ned. n = 162 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 164 12. ned. ^a | | 25 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | | 50 mg 1 x ned. n = 96 12. ned. | 50 mg 1 x ned. n = 90 24. ned. ^a | | |
| Atbildes r-ja (%) | | | | | | | | | | | |
| <i>PASI</i> 50 | 14 | 58* | 70* | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| <i>PASI</i> 75 | 4 | 34* | 44* | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| <i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis | | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p < 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

a. 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b. Statisks pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanos vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija (*PASI* $\geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz

par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti dažādi pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas LIFMIOR terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem LIFMIOR deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI 75* līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI 75* atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija lielāka pacientu ar *PASI 75* proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI 75*.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā LIFMIOR tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās iepriekšajos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas medikāniskā līdzekļa izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to izvēlēties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret LIFMIOR

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija neneutralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas punktā tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas punktā bija līdz aptuveni 9%.

Pediātriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot vienu nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) LIFMIOR divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti LIFMIOR vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$,

kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot LIFMIOR, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja LIFMIOR, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatrie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot LIFMIOR līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

LIFMIOR monoterapijas ($n=103$), LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas ($n=204$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, pamatojoties uz datus par 594 reģistrā novērotiem pediatrie pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar LIFMIOR, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Visi pacienti no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem un tika novēroti klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaitu un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas LIFMIOR terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu LIFMIOR terapijas pārtraukšanas vai ieteicamās devas samazināšanas sekas pēc ilgstošas LIFMIOR lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēnveida psoriāzi

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 204 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēnveida psoriāzi (definēts kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg LIFMIOR (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars LIFMIOR randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēķļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

| | LIFMIOR 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Saīsinājums: sPGA-statistsks Ārsta vispārējais novērtējums.

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma LIFMIOR 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētājā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā LIFMIOR lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, LIFMIOR ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēķļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar LIFMIOR bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošību saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnabsorbijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pētīt savienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg LIFMIOR devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $2,5 \pm 0,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar LIFMIOR 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un LIFMIOR divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustināšanas pētījumā veseliem brīvprātīgiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Atklātajā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izkļiedes tilpums ir 7,6 l, izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrens ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, LIFMIOR farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klirensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvpaprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klirens un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par LIFMIOR lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērota pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klirens (palielināts klirens, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecuma no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija nedaudz līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.2. Preklīniskie dati par drošumu

LIFMIOR toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka LIFMIOR nepiemīt genotoksiska iedarbība. LIFMIOR kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

LIFMIOR pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. LIFMIOR neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pērtiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija hlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

LIFMIOR var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā un pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pildspalvveida pilnšļirce (MYCLIC) ar ievietotu LIFMIOR pilnšļirci. Šļirce pildspalvas iekšpusē ir gatavota no caurspīdīga I tipa stikla ar nerūsējošā tērauda 27. diametra adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli. Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgali satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kastītē ir 2, 4 vai 12 LIFMIOR pildspalvveida pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pilnšļirces LIFMIOR vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 15 līdz 30 minūtes). Kamēr pildspalvveida pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgali nav jānoņem. Kontroles lodziņā redzamajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, turklāt tas var saturēt baltas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. apakšpunktā „MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces izmantošana LIFMIOR ievadīšanai”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8 REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 10 mg etanercepta (*etanercept*). Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur etanerceptu 10 mg/ml.

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāja ģenētiskās ekspresijas sistēmas. Etanercepts ir himēriskas olbaltumvielas dimērs, kas iegūts ģenētiskās inženierijas veidā, apvienojot cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora-2 (TNFR2/p75) ekstracelulāro ligandu saistošo daļu ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Šī Fc daļa satur atzarojumu, CH₂ un CH₃ daļas, bet tai nav IgG1 CH₁ daļas. Etanercepts satur 934 aminoskābes un tā šķīdamā molekulmasa ir aptuveni 150 kilodaltonu. Etanercepta specifiskā aktivitāte ir $1,7 \times 10^6$ vienības/mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Poliartīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

LIFMIOR lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pētīta.

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kas nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

LIFMIOR terapija jāsāk un jāpārrauga speciālistam ar pieredzi juvenīlā idiopātiskā artrīta un perēkļveida psoriāzes bērniem diagnosticēšanā un ārstēšanā. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar LIFMIOR, jāizsniedz Pacienta drošības informācijas karte.

Devas

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi
Deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

10 mg stiprums ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Katrs 10 mg LIFMIOR flakons jāizlieto vienam pacientam vienā reizē, un flakonā atlikušais daudzums ir jāiznīcina.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacienti, kuriem pēc 4 nedēļām nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem, nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, katru nedēļi subkutāni ievadot 0,8 mg/kg lielu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 4 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacienti, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota LIFMIOR terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti LIFMIOR nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

LIFMIOR ievada subkutānas injekcijas veidā. LIFMIOR pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāizšķīdina 1 ml šķīdinātāja (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Platzāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā LIFMIOR flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

LIFMIOR terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms LIFMIOR terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot vienšūņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem LIFMIOR terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc. LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot LIFMIOR lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām, anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

LIFMIOR terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic arī ieteicamie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veiktāni ieteicams reģistrēt pacienta drošības informācijas kartē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par veltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, LIFMIOR terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms LIFMIOR terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvēro LIFMIOR terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Vsī pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja LIFMIOR terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, sāpīgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā LIFMIOR. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms LIFMIOR lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot LIFMIOR pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV

infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, LIFMIOR lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma LIFMIOR. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē LIFMIOR jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga LIFMIOR un anakinra lietošana, salīdzinot ar LIFMIOR lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ LIFMIOR un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5 un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un LIFMIOR, palielinājās nopietna nevelamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo LIFMIOR, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, var ietekmēt organisma spēju pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdā artrītu, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, nekonstatēja vēlna tipa paaugstinātas jutības reakciju biežākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izžud bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc LIFMIOR terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzis un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novērojama vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar LIFMIOR pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā LIFMIOR, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma LIFMIOR, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

LIFMIOR terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru infekcijas pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem LIFMIOR, nav pieejami. Dubultnāslīnī, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma LIFMIOR, varēja novērot efektīvu vakcīnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki salīdzinot ar pacientiem, kuri LIFMIOR nesaņēma, un dažiem pacientiem tās bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

LIFMIOR terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar LIFMIOR, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, LIFMIOR terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja LIFMIOR terapijas laikā pacientam parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins analīze. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, LIFMIOR terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu LIFMIOR terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot LIFMIOR pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā, kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja LIFMIOR vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. LIFMIOR un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

LIFMIOR lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojot LIFMIOR pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēc reģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par LIFMIOR lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārlicināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar LIFMIOR vai placebo, LIFMIOR nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad LIFMIOR nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot LIFMIOR pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoīdus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, netika pierādīta LIFMIOR efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar LIFMIOR ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. LIFMIOR nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmijām pēc LIFMIOR lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dozējumos viņiem bija jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriāziskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējās atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Perinatriskā populācija

Vakcinācija

Perinatriskiem pacientiem pirms LIFMIOR terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

Iekaisīga zarnu slimība (IZS) un uveīts pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA)

Pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, ir ziņots par IZS un uveītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar LIFMIOR un anakinra, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar LIFMIOR vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR un anakinra, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar LIFMIOR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). LIFMIOR un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un LIFMIOR lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja LIFMIOR, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, lietoja LIFMIOR vai sulfasalazīna monoterapiju. Šis mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot LIFMIOR kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai valparīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības LIFMIOR terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un cilvēkiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nevēlamu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimtu defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai lielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [crude odds ratio- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas

dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. LIFMIOR drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar LIFMIOR. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās LIFMIOR devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Ziņots, ka pēc subkutānas ievadīšanas cilvēkam etanercepts izdalās mātes pienā. Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Tā kā imūnglobulīni, līdzīgi kā daudzas citas zāles, cilvēkam var izdalīties mātes pienā, jālemj par bērna barošanas ar krūti vai LIFMIOR lietošanas pārtraukšanu, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem parasti ietilpst juvenīlo idiopātisko artrītu Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriem ar juvenīlo idiopātisko artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem (skatīt zemāk: Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem). Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un īsā laika periodā, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Novērotas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptisku meningītu pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēcoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot LIFMIOR, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar LIFMIOR pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kas 3 mēnešus lietoja LIFMIOR, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Pēcregistrācijas novērošanas laikā ir bijuši ziņojumi par iekaisīgu zarnu slimību un uveītu pacientiem ar JIA, kuri tika ārstēti ar LIFMIOR, to skaitā bija ļoti maz gadījumu, kas liecināja par pozitīvu terapijas atsākšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi 48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Pieaugušie

Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), alergiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, mēžņi un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām LIFMIOR blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, LIFMIOR, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem LIFMIOR. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem sekundāriem audzējiem LIFMIOR lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezģļu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi LIFMIOR lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar pieaugušajiem un pēcregistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži $\geq 1/10$ | Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ | Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ | Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$ | Ļoti reti $< 1/10000$ | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem) |
|------------------------------|---|----------------------------------|--|--|-----------------------|--|
| Infekcijas un infestācijas | Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)* | | Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)* | Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viēnšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)* | | B hepatīta reaktivizācija, listerioze |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un | | | Nemelanomas ādas vēzis* | Ļaundabīgā melanoma | | Merkela šūnu vēzis (skatīt |

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|-------------------|--|--|--|---------------------|--|
| neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | | | (skatīt 4.4. apakšpunktu) | (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze | | 4.4. apakšpunktu) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neutropēnija | Pancitopēnija* | Aplastiskā anēmija* | Hematofāģiska sistocitoze (mikroangiopātiskas sindroms)* |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās* | Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu) | Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze | | Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | | Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neiīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes | | |

Zāles vairs nav reģistrētas

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži ≥ 1/10 | Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10 | Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100 | Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000 | Ļoti reti < 1/10000 | Biežums nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|---|---------------------------------|---|---|------------------------------|---|
| Acu bojājumi | | | Uveīts, sklerīts | | | |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | Sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu) | | |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | | | | Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)* | | |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija* | Autoimūns hepatīts* | | |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | Nieze, izsitumi | Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, vai pustulāra psoriāze, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi | Stīve āda, Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas | Toksiskā epidermas nekrolīze | |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | | Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms | | |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ieviešanas vietā | Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums) | Drudzis | | | | |

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

† Skatīt sadaļu „Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko poliartikulāru artrītu” iepriekš tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar LIFMIOR, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar LIFMIOR un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar LIFMIOR ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankirozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar LIFMIOR. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumi un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankirozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 16 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija nozīmīgi lielāka reakcija sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (3,6% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. Vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā LIFMIOR terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma sāpju līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar LIFMIOR ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja LIFMIOR laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, herpes simplex infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu LIFMIOR monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī LIFMIOR kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar LIFMIOR, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar LIFMIOR ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

LIFMIOR lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). LIFMIOR terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportunistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma LIFMIOR, oportunistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības koriģētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcregistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportunistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā puši nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportunistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija LIFMIOR grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% LIFMIOR grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan LIFMIOR, gan placebo grupā. LIFMIOR ilgstošas terapijas ietekme uz autoantivielu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai apsītumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma LIFMIOR un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma LIFMIOR monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1000 \text{ mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Skatīt „Drošuma profila kopsavilkums” iepriekš tekstā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesatinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacienta ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. LIFMIOR antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajās ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Retāk veida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem, viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem, četriem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem un četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem.

Pediatrikā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

LIFMIOR lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatriem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā preiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu (vai prednizonu (< 0,2 mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg)). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) LIFMIOR divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti LIFMIOR vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot LIFMIOR, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja LIFMIOR, uzlabošanās vēl turpinājās 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Aktīvas pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatriem pacientiem, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot LIFMIOR līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

LIFMIOR monoterapijas ($n=103$), LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar LIFMIOR, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas LIFMIOR terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc LIFMIOR terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu LIFMIOR terapijas pārtraukšanas vai ieteicamās devas samazināšanas sekas pēc ilgstošas LIFMIOR lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg LIFMIOR (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars LIFMIOR randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

| | LIFMIOR 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|-----------------------------------|---|------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “firs” vai “minimāls”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Saīsinājums: sPGA-statisks ārsta vispārējais novērtējums.

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma LIFMIOR 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā LIFMIOR lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, LIFMIOR ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar LIFMIOR bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

LIFMIOR efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg LIFMIOR vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo

uzlabošanas (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: LIFMIOR 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: LIFMIOR 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ LIFMIOR, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

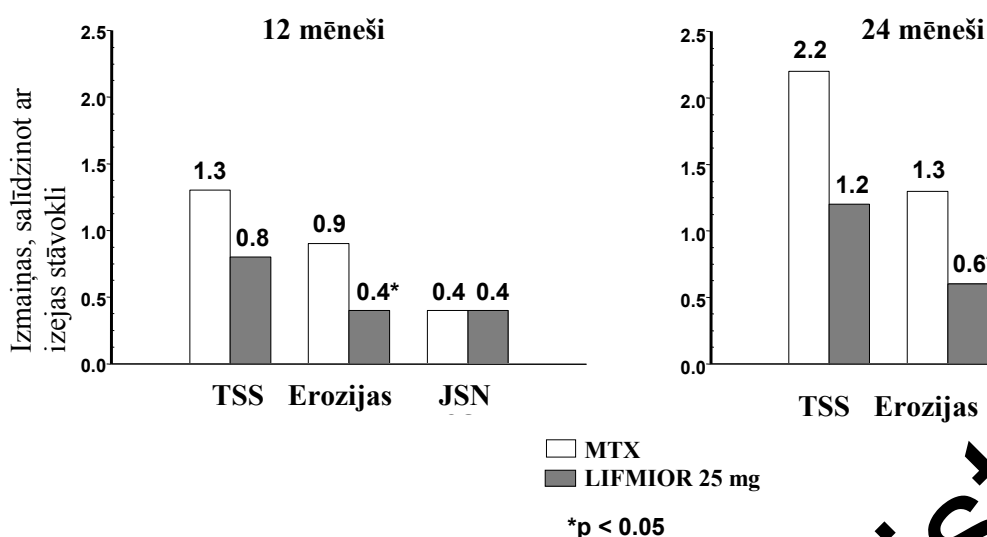
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma LIFMIOR sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. LIFMIOR terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kuri na iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar LIFMIOR, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc LIFMIOR lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas LIFMIOR lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma LIFMIOR bez pārtraukuma.

LIFMIOR efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmusi metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg LIFMIOR devas ievadīja subkutāni (s.c) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg LIFMIOR, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg LIFMIOR deva ievērojamu uzlabošanu pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. LIFMIOR 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. LIFMIOR 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg LIFMIOR. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušam pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas iildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi) un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modinājošiem reimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā aktivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar LIFMIOR monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta LIFMIOR un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās LIFMIOR un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS-28-HQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

| Mērķa kritērijs | Metotreksāts (n=228) | LIFMIOR (n=223) | LIFMIOR + metotreksāts (n=231) |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| ACR atbildes reakcija^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% ^{†,φ} |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% ^{†,φ} |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% ^{†,φ} |
| DAS-28-HQ | | | |
| Punktu skaits izejas stāvoklī ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Punktu skaits 52. nedēļā ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Remisija ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Izejas stāvoklī | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52. nedēļā | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (Disease Activity Score – DAS) dotas vidējās vērtības.

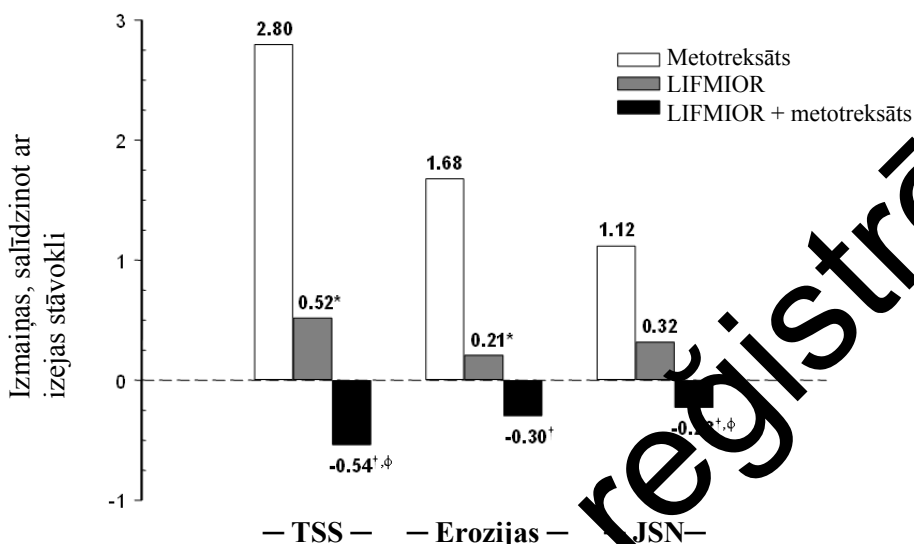
c: Remisija ir definēta kā DAS <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un

φ = p < 0,05 salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka LIFMIOR grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: LIFMIOR, metotreksāta un LIFMIOR kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR ar metotreksātu, † = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar metotreksātu un φ = p < 0,05, salīdzinot LIFMIOR + metotreksāts ar LIFMIOR.

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas LIFMIOR monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas ≤ 0,5) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks LIFMIOR un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, p < 0,05). Atšķirības starp LIFMIOR monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas (p < 0,05). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dublmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta LIFMIOR 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Abu LIFMIOR dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

LIFMIOR pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (PASI < 50 vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimības pasliktinājās un kuri pietiekami ilgu laiku

saņēma vismaz trīs galvenās pieejamās sistēmiskās terapijas adekvātas devas, lai varētu novērtēt atbildes reakciju.

LIFMIOR efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reagē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina LIFMIOR ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā LIFMIOR drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma LIFMIOR devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. LIFMIOR tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām LIFMIOR devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu LIFMIOR (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma LIFMIOR 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklātā pētījuma laikā saņēma 25 mg LIFMIOR divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma LIFMIOR devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklātā pētījuma laikā saņēma 50 mg LIFMIOR reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā LIFMIOR terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti LIFMIOR terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

| | -----2. pētījums----- | | | | -----3. pētījums----- | | | | -----4. pētījums----- | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---|--|-----|----|--|
| | Placebo n = 166 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 193 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | Placebo n = 46 12. ned. | -----LIFMIOR----- | | | | |
| | | 25 mg 2 x ned. n = 162 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 164 12. ned. ^a | | 25 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | 50 mg 2 x ned. n = 196 12. ned. | | 50 mg 1 x ned. n = 96 12. ned. | 50 mg 1 x ned. n = 90 24. ned. ^a | | | |
| Atbildes r-ja (%) | | | | | | | | | | | | |
| <i>PASI</i> 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 | |
| <i>PASI</i> 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 | |
| <i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 | |

* $p \leq 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

^a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa LIFMIOR 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

^b Statistsks pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma LIFMIOR, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija ($PASI \geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novērojumi vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas LIFMIOR terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem LIFMIOR deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI* 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI* 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar LIFMIOR, bija lielāka pacientu ar *PASI* 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI* 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kas laikā LIFMIOR tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīzē neaizklāja bāzlinijas faktorus, kas mediķim palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret LIFMIOR

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija neneutralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgus klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, korelācija antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas punktā tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas punktā bija līdz aptuveni 9%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par LIFMIOR lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiskā artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg LIFMIOR divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrens (pieņemtais klīrens, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās nedēļas līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

Pieaugušie

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg LIFMIOR devas subkutānas ievadīšanas nedēļā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laktācijas zīm līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar LIFMIOR 50 mg vienu reizi nedēļā (n=21) un LIFMIOR divas reizes nedēļā (n=16) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg LIFMIOR vienu reizi nedēļā (N=154) un 25 mg divas reizes nedēļā (N=148).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, LIFMIOR farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

LIFMIOR toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka LIFMIOR nepieņem genotoksiska iedarbība. LIFMIOR kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un pēdtnācā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

LIFMIOR pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksiskas pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. LIFMIOR neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pērtiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)

Saharoze

Trometamols

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Ir pierādīts, ka pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 6 stundas, uzglabājot to temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

LIFMIOR var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (4 ml, I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un noņemamu plastmasas vāciņu. LIFMIOR tiek piegādāts ar pilnšļircēm, kas satur ūdeni injekcijām. Šļirces pagatavotas no I tipa stikla.

Kastītē ir 4 LIFMIOR flakoni, 4 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām, 4 adatas, 4 flakon adapteri un 8 spirta tamponi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

LIFMIOR pirms lietošanas izšķīdina 1 ml ūdens injekcijām un ievada subkutānas injekcijas veidā. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, viendabīgam, bez pārslām vai daļiņām. Flakonā var būt nedaudz baltu putu, tas ir normāli. LIFMIOR nedrīkst lietot, ja viss pulveris flakonā nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Šādā gadījumā šķīduma pagatavošanai izmantojiet citu flakonu.

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdināšanu LIFMIOR flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 1
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/165/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IERĪCĪJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IERĪCĪJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Vācija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Īrija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms zāļu laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašnieks ar dalībvalsts kompetento iestādi vienosies par galīgajiem apmācības materiāliem, kas saturēs informāciju visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri parakstīs zāles, par pareizu un drošu pildspalvveida pilnšļirces lietošanu, un pacienta brīdinājuma kartīti, kas tiek izsniegta pacientiem, kas lieto LIFMIOR.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajos mācību materiālos jābūt ietvertiem šādiem elementiem

- rokasgrāmata pacientu apmācīšanai par drošu pildspalvveida pilnšļirces lietošanu;
- demonstrācijas ierīce (bez adatas);
- informatīvie materiāli pacientiem.

Pacienta drošības informācijas kartē pacientiem, kas tiek ārstēti ar LIFMIOR, ir jāatvērta informācija par:

- oportūnistisko infekciju un tuberkulozes (TB) risku;
- sastrēguma sirds mazspējas (SSM) rašanās risku.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - EU/1/16/1165/002-004

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs LIFMIOR flakons satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas LIFMIOR sastāvdaļas ir:
Pulveris: mannīts, saharoze un trometamols.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

4 flakoni ar pulveri
4 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja
4 nerūsējošā tērauda injekciju adatas
4 flakona adapteri
8 spirta tamponi

8 flakoni ar pulveri
8 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja
8 nerūsējošā tērauda injekciju adatas
8 flakona adapteri
16 spirta tamponi

24 flakoni ar pulveri
24 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja
24 nerūsējošā tērauda injekciju adatas
24 flakona adapteri
48 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pēc LIFMIOR šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties (maksimāli 6 stundu laikā).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪDRI ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. UZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIFMIOR 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS FLAKONAM - EU/1/16/1165/002-004**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIFMIOR 25 mg pulveris injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENIĀU DAUDZUMS

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI - EU/1/16/1165/002-004**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs LIFMIOR šķīduma pagatavošanai
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml ūdens injekcijām

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - (25 mg pilnšļirce) – EU/1/16/1165/005-007

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra LIFMIOR pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas LIFMIOR sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces
4 spirta tamponi

8 pilnšļirces
8 spirta tamponi

24 pilnšļirces
24 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas lasiet lietošanas instrukciju.
Subkutāna lietošana.

Padoms injicēšanai:

Slāidus injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

Injicējiet lēni, 45–90° leņķī pret ādu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLEM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZŅĒMĒŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIFMIOR 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĪRCEI - (25 mg pilnšļirce) – EU/1/16/1165/005-007**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIFMIOR 25 mg injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/0,5 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - (50 mg pilnšļirce) – EU/1/16/1165/008-010

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra LIFMIOR pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas LIFMIOR sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

2 pilnšļirces
2 spirta tamponi

4 pilnšļirces
4 spirta tamponi

12 pilnšļirces
12 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas lasiet lietošanas instrukciju.

Subkutāna lietošana.

Padoms injicēšanai:

Spirdziņu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

Injicējiet lēni, 45–90° leņķī pret ādu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLEM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZŅĒMĒŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIFMIOR 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĪRCEI - (50 mg pilnšļirce) – EU/1/16/1165/008-010**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIFMIOR 50 mg injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - (50 mg pildspalvveida pilnšļirce) – EU/1/16/1165/011-013

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra LIFMIOR pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas LIFMIOR sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (MYCLIC)

2 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
2 spirta tamponi

4 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
4 spirta tamponi

12 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
12 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas lasiet lietošanas instrukciju.

Subkutāna lietošana.

Padoms injicēšanai:

Slāpēt un injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES UN/VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMUR(S)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIFMIOR 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMA TEKSTS PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI - (50 mg pildspalvveida pilnšīrce) – EU/1/16/1165/011-013

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrce
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

MYCLIC pildspalvveida pilnšīrce

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - (bērniem) – EU/1/16/1165/001

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIFMIOR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs LIFMIOR flakons satur 10 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas LIFMIOR sastāvdaļas ir:
Pulveris: mannīts, saharoze un trometamols.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

4 flakoni ar pulveri
4 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja
4 nerūsējošā tērauda injekciju adatas
4 flakona adapteri
8 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IZVAIDĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

10 mg flakons ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Sekojiet ārsta norādījumiem.

Katrs flakons jāizlieto vienam pacientam vienā reizē, un atlikušais šķīduma daudzums ir jāiznīcina.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pēc LIFMIOR šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties (6 stundu laikā).

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES UN
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-S)

EU/1/16/1165/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS VĒRTĪBA

15. NOZĪDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIFMIOR 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS FLAKONAM - (bērniem) – EU/1/16/1165/001**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIFMIOR 10 mg pulveris injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENIĀU DAUDZUMS

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI - (bērniem) – EU/1/16/1165/001**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs LIFMIOR šķīduma pagatavošanai
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml ūdens injekcijām

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LIFMIOR 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *Etanercept*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju (abas puses), jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta drošības informācijas karti, kas satur svarīgu drošības informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar LIFMIOR un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas
3. Kā lietot LIFMIOR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIFMIOR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu (skatīt lapas otrā pusē)

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto

LIFMIOR ir zāles, kas sastāv no cilvēkam olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. LIFMIOR darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (ieskaitot no 18 gadu vecuma) LIFMIOR var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**, **psoriātiskā artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā LIFMIOR parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, LIFMIOR var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu LIFMIOR var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), LIFMIOR var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

LIFMIOR tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenilā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas

Nelietojiet LIFMIOR šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanercentu vai kādu citu (6. punktā minēto) LIFMIOR sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet LIFMIOR lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja nesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, ādas apsāpums, reibonis vai izsitumi, LIFMIOR injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērtē situācija.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar LIFMIOR.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimību ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot LIFMIOR.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot LIFMIOR. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta drošības informācijas kartē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.

- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar LIFMIOR. LIFMIOR terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc LIFMIOR lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar LIFMIOR, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ LIFMIOR terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai LIFMIOR ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojis ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā LIFMIOR jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē LIFMIOR, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgāku laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto LIFMIOR, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši LIFMIOR vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā LIFMIOR, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžu, kas rezultātā dažreiz iestājās nāve. Dažiem pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns LIFMIOR lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** LIFMIOR nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** LIFMIOR nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam LIFMIOR lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms LIFMIOR lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomiēlīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar LIFMIOR. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.
- **Iekaisīga zarnu slimība (IZS):** ir bijuši IZS gadījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA), kuri tika ārstēti ar LIFMIOR. Pastāstiet ārstam, ja bērnam sākas spazmas un sāpes vēderā, caureja, samazinās ķermeņa masa vai izkārnījumos parādās asinis.

LIFMIOR nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un LIFMIOR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot LIFMIOR kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru

vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

LIFMIOR grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmt LIFMIOR, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi LIFMIOR grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas LIFMIOR vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot LIFMIOR grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par LIFMIOR lietošanu grūtniecības laikā (sīkāku informāciju skatīt 2. punktu „Vakcinācija”).

Sievietes, kuras lieto LIFMIOR, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo LIFMIOR izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka LIFMIOR lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot LIFMIOR

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Nestabilitātes gadījumā vai cēļiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka LIFMIOR iedarbība ir pārāk stipra vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu LIFMIOR injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto LIFMIOR un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām LIFMIOR nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg

LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg LIFMIOR uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja LIFMIOR pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

LIFMIOR ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

LIFMIOR var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina. **Sīkāka informācija, kā sagatavot un injicēt LIFMIOR, ir sniegta 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.** LIFMIOR šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto LIFMIOR, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet vērā zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt LIFMIOR

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injicēties kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot LIFMIOR

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojāt jebko no turpmāk uzskaitītā, LIFMIOR vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai ietiet uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz LIFMIOR, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uz zilumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, dobums, jušana vai redze.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās LIFMIOR blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saauklešanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums). Reakcijas injekcijas vietā (var biežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī). Dažiem pacientiem var novērot reakcijas iepriekšējās injekcijas vietā.
- **Bieži** (var rasties no 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezošī, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacienti, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības

(ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asinīs šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkla-Čonu vēzis (ādas vēža veids); pārmērīga balto asin šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkātošanās (aknu infekcija, kas izraisa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), psoriāzēšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIFMIOR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzama un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pirms LIFMIOR šķīduma sagatavošanas, LIFMIOR var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad LIFMIOR izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura LIFMIOR ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Pēc LIFMIOR šķīduma sagatavošanas to vajadzētu izlietot nekavējoties. Tomēr šķīdumu var izlietot 6 stundu laikā pēc pagatavošanas, ja tas uzglabāts temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, bez nogulsniem, pārslām vai daļiņām.

Uzmanīgi iznīciniet LIFMIOR šķīdumu, kas nav izlietots 6 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LIFMIOR satur

LIFMIOR aktīvā viela ir etanercepts. Katrs LIFMIOR 25 mg flakons satur 25 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts (E421), saharoze un trometamols

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

LIFMIOR ārējais izskats un iepakojums

LIFMIOR 25 mg tiek piegādāts kā balts pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijai). Katrs iepakojums satur 4, 8 vai 24 flakonus ar reizes devu, 4, 8 vai 24 preinšulīnes ar ūdeni injekcijām, 4, 8 vai 24 adatas, 4, 8 vai 24 flakonu adapterus, 8, 16 vai 48 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Eijkelweg 12,
2890 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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
Tel: +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

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 67 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadišanu

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

- a. Ievads
- b. Sagatavošanās injekcijai
- c. LIFMIOR šķīduma injekcijām pagatavošana
- d. Šķīdinātāja pievienošana
- e. LIFMIOR šķīduma ievilkšana šļircē no flakona
- f. Adatas ievietošana šļircē
- g. Injekcijas vietas izvēle
- h. Injekcijas vietas sagatavošana un LIFMIOR šķīduma injicēšana
- i. Materiālu likvidēšana

a. Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt LIFMIOR šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju sev vai bērnam. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai nesaprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Šo šķīdumu injekcijām nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

b. Sagatavošanās injekcijai

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu.
- Zāļu devas paplātē jābūt visām turpmāk norādītām sastāvdaļām (ja kaut kā trūkst, nelietojiet zāļu devas paplāti un konsultējieties ar farmaceitu). Lietojiet tikai turpmāk minētos priekšmetus. **Nelietojiet** jebkādu citu šļirci.

1 LIFMIOR flakons

1 pilnšļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu šķīdinātāju (ūdeni injekcijām)

1 adata

1 adapters flakonam

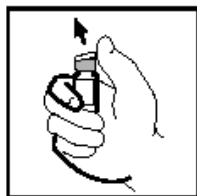
2 spirta tamponi

- Pārbaudiet derīguma termiņu gan uz flakona, gan uz šļirces marķējuma. Zāles nedrīkst lietot, ja pagājis norādītais mēnesis vai gads.

c. LIFMIOR šķīduma injekcijām pagatavošana

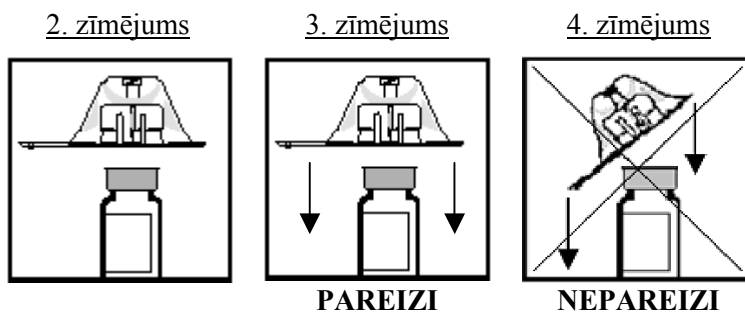
- Izņemiet no paplātes to saturu.
- Noņemiet plastmasas vāciņu no LIFMIOR flakona (skatīt 1. zīmējumu). **NENONĒMIET** pelēko aizbāzni vai alumīnija gredzenu no flakona gala.

1. zīmējums



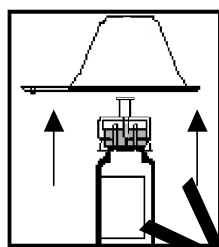
- Lai notīrītu LIFMIOR flakona pelēko aizbāzni, lietojiet jaunu spirta tamponu. Pēc notīrīšanas neaiztieciat aizbāzni ar rokām vai neļaujiet saskarties ar citiem priekšmetiem.
- Novietojiet flakonu stāvus uz tīras, līdzenas virsmas.
- Izņemiet flakona adapteri no papīra iesaiņojuma.
- Atstājiet flakona adapteri plastikāta iesaiņojumā un uzlieciet to uz LIFMIOR flakona, tādā veidā flakona adaptera smaile tiek centrēta uz gredzenveida pacēlumu flakona aizbāžņa vidū (skatīt 2. zīmējumu).

- Ar vienu roku cieši piespiediet flakonu pie līdzenās virsmas. Ar otru roku **STINGRI UZSPIEDIET TIEŠI** uz adaptera, līdz tā smaile ieduras flakona aizbāznī, un **JŪS SAJŪTAT UN DZIRDAT, KĀ ADAPTERA IETVARS NOSLĒDZ FLAKONU** (skatīt 3. zīmējumu). **NESPIEDIET**, ja adapters novietots slīpi (skatīt 4. zīmējumu). Ir svarīgi, lai adaptera smaile līdz galam iedurtos flakona aizbāznī.



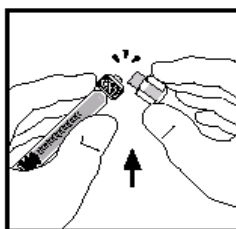
- Turot flakonu ar vienu roku, noņemiet no adaptera plastikāta iesaiņojumu (skatīt 5. zīmējumu).

5. zīmējums



- Noņemiet šļirces aizsargapvalku, nolaužot balto galu perforācijas vietā. To var izdarīt, turot baltā gala aizsarggrīnķi, un ar otru roku atvērto balto galu, un noliecot kustinot to uz augšu un leju, kamēr tas nolūzt (skatīt 6. zīmējumu). **NENONĒMIET balto aizsarggrīnķi, kas palicis uz pilnšļirces.**

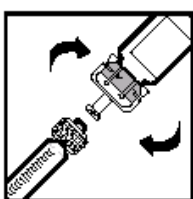
6. zīmējums



Nolieciet šļirci, ja perforētais gals jau ir nolauzts. Ņemiet jaunu iepakojumu.

Turot pilnšļirci aiz stikla korpusa (neturēt aiz baltā aizsarggrīnķa) vienā rokā un flakona adapteri (ar šļirci flakonā) otrā rokā, savienojiet adatu ar flakona adapteri, ievietojot galu atverē, un pagrieziet pulksteņa rādītāju kustības virzienā, kamēr tie pilnībā savienojas (skatīt 7. zīmējumu).

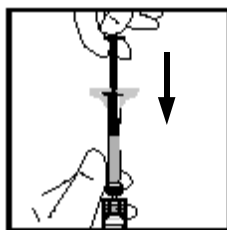
7. zīmējums



d. Šķīdinātāja pievienošana

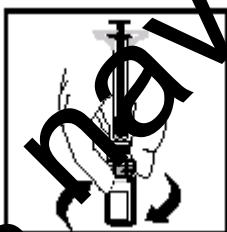
- Turot flakonu stāvus uz līdzenas virsmas, **ĻOTI LĒNI** nospiediet adatas virzuli, līdz šķīdinātājs nokļūst flakonā, tādējādi mazinot putošanos (burbuļu veidošanos) (skatīt 8. zīmējumu).
- Kad šķīdinātājs ir ievadīts LIFMIOR flakonā, virzulis var kustēties pats no sevis. To izraisa gaisa spiediens, un tas nav jāņem vērā.

8. zīmējums



- Kad šļirce savienota ar flakonu, ar vieglām apļveida kustībām dažas reizes pagrieziet to, lai izšķīdinātu pulveri (skatīt 9. zīmējumu). Flakonu **NEDRĪKST** kratīt. Pārmaiņā līdz viss pulveris izšķīst (parasti mazāk nekā 10 minūtes). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tajā nedrīkst būt nogulsnes, pārslas vai daļiņas. Flakonā var rasties neliels daudzums baltu putu – tas ir normāli. **NELIETOJIT** LIFMIOR, ja flakonā viss pulveris nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Sāciet vēlreiz, lietojot jaunu šāļu devas paplāti.

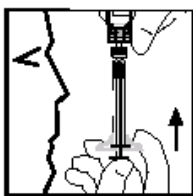
9. zīmējums



e. LIFMIOR šķīduma ievilkšana šļircē no flakona

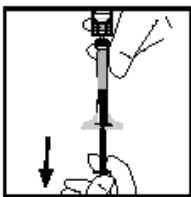
- Šļircei joprojām atrodoties flakonā un savienojumā ar adapteru, pagrieziet turētāju ar flakona vāciņu uz leju un viriet to acu līmenī. Ievelciet virzuli līdz galam atpakaļ šļircē (skatīt 10. zīmējumu).

10. zīmējums



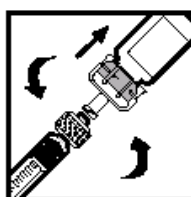
- Lēnām velkot virzuli atpakaļ, ievelciet šļircē šķidrumu (skatīt 11. zīmējumu). Pieaugušiem pacientiem šļircē ievelk visu šķīduma tilpumu. Bērniem lieto tikai daļu šķīduma, atbilstoši ārsta norādījumiem. Pēc LIFMIOR ievilkšanas no flakona, šļircē var būt iekļuvis gaiss. Neuztraucieties, gaiss tiks izvadīts nākamajā darbības posmā.

11. zīmējums



- Turot flakonu apgrieztu otrādi, noskrūvējiet šļirci no adaptera, pagriežot pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam (skatīt 12. zīmējumu).

12. zīmējums



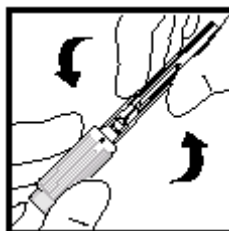
- Novietojiet uzpildīto šļirci uz tīras, līdzenas virsmas. Pārliciniet es, lai tās gals ne ar ko nesaskartos. Uzmanieties, lai nenospiestu virzuli.

(Piezīme: pēc visu šo darbību veikšanas flakonā var palikt nedaudz šķiduma. Tas ir normāli.)

f. Adata ievietošana šļircē

- Adata ievietota plastikāta iepakojumā, lai tā būtu sterila.
- Lai atvērtu plastikāta iepakojumu, satveriet iepakojuma galu ar vienu roku. Ar otru roku satveriet garāko iepakojuma galu.
- Lai atvērtu adatas iepakojumu, pagrieziet resnāko tā daļu, līdz tas nolūzt (skatīt 13. zīmējumu).

13. zīmējums



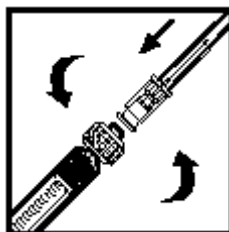
- Adata savienojuma vieta ir vaļā, izņemiet iepakojuma, resnāko daļu no plastikāta iepakojuma.

Adata paliks garajā iepakojuma daļā.

- Turot adatu ar iepakojumu vienā rokā, ar otru roku paņemiet šļirci un ievietojiet šļirces galu adatas atverē.

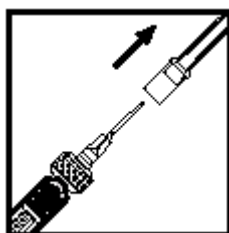
- Savienojiet šļirci un adatu, pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz tās pilnībā ir savienājušās (skatīt 14. zīmējumu).

14. zīmējums



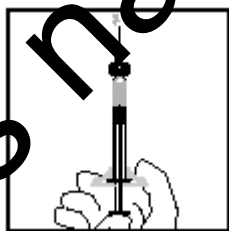
- Noņemiet adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost no šļirces, lai nepieskartos adatai vai adata nepieskartos citām virsmām (skatīt 15. zīmējumu). Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis tā noņemšanas laikā netiktu saliekts vai sagriezts.

15. zīmējums



- Lai atbrīvotos no šļircē esošajiem gaisa burbuļiem, turot šļirci vertikāli, lēnām nospiediet virzuli, lai gaiss ir izspiests (skatīt 16. zīmējumu).

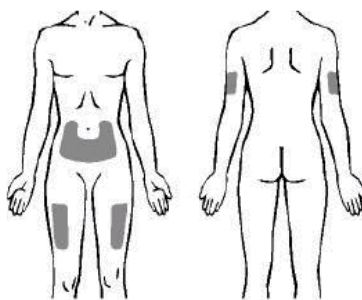
16. zīmējums



g. Injekcijas vietas

Ieteicamas trīs LIFMIOR injicēšanas vietas: 1) augšstilbu priekšpuses vidusdaļa, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu un 3) augšdelmu mugurpuse (skatīt 17. zīmējumu). Ja injekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

17. zīmējums

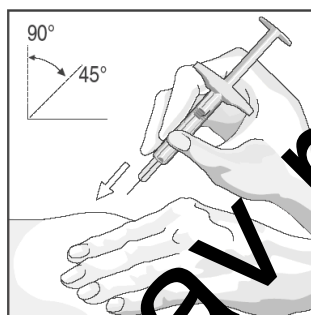


- Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju **NEDRĪKST** veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietas).
- Ja Jums vai bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumīņos („psoriātiski ādas bojājumi”).

h. Injekcijas vietas sagatavošana un LIFMIOR šķīduma injicēšana

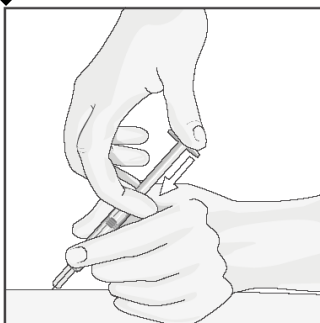
- Izmantojot spirta tamponu, ar apļveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts LIFMIOR. Atkārtoti **nepieskarieties** šim laukumam pirms injekcijas.
- Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
- Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī (ret ādu skatīt 18. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi sev vai bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

18. zīmējums



- Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam piespiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 19. zīmējumu).

19. zīmējums



Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta. Piespiediet vates tamponu injekcijas vietai 10 sekundes. Var rasties neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Var lietot pārsēju.

i. Materiālu likvidešana

- Šļirci un adatas **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. Adatu un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārzina LIFMIOR lietošanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LIFMIOR 25 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Etanercept

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju (abas puses), jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta drošības informācijas karti, kas satur svarīgu drošības informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar LIFMIOR un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tas var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas
3. Kā lietot LIFMIOR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIFMIOR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu (skatīt lapas otrā pusē)

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto

LIFMIOR ir zāles, kas satur no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. LIFMIOR darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sīkot no 18 gadu vecuma) LIFMIOR var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**, **psoriāziska artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā LIFMIOR parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, LIFMIOR var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu LIFMIOR var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), LIFMIOR var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

LIFMIOR tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenilā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas

Nelietojiet LIFMIOR šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanercentu vai kādu citu (6. punktā minēto) LIFMIOR sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet LIFMIOR lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šādu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja nesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, ādas apsārtums, reibonis vai izsitumi, LIFMIOR injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērtē situācija.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar LIFMIOR.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimību ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot LIFMIOR.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot LIFMIOR. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta drošības informācijas kartē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.

- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar LIFMIOR. LIFMIOR terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc LIFMIOR lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar LIFMIOR, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ LIFMIOR terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai LIFMIOR ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā LIFMIOR jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē LIFMIOR, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgāku laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto LIFMIOR, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši LIFMIOR vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā LIFMIOR, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžu, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve. Dažiem pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns LIFMIOR lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai LIFMIOR jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** LIFMIOR nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Līdz ar to, pastāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** LIFMIOR nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam LIFMIOR lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms LIFMIOR lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomiēlīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar LIFMIOR. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.
- **Iekaisīga zarnu slimība (IZS):** ir bijuši IZS gadījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA), kuri tika ārstēti ar LIFMIOR. Pastāstiet ārstam, ja bērnam sākas spazmas un sāpes vēderā, caureja, samazinās ķermeņa masa vai izkārnījumos parādās asinis.

LIFMIOR nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un LIFMIOR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot LIFMIOR kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

LIFMIOR grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat LIFMIOR, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi LIFMIOR grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas LIFMIOR, vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Tajā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot LIFMIOR grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt bērnu ārstu un citus veselības aprūpes speciālistus par LIFMIOR lietošanu grūtniecības laikā (sīkāku informāciju, skatīt 2. punktu „Vakcinācija”).

Sievietes, kuras lieto LIFMIOR, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo LIFMIOR izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka LIFMIOR lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot LIFMIOR

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka LIFMIOR iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pilnšļirce ir pieejama ar 5 mg un 50 mg devas stiprumu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu LIFMIOR injekciju ievadīšanas biežumu.

Perioģeida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto LIFMIOR un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām LIFMIOR nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu LIFMIOR stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg LIFMIOR uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja LIFMIOR pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

LIFMIOR ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

LIFMIOR var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt LIFMIOR ir sniegta 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”. LIFMIOR šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto LIFMIOR, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt LIFMIOR

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvērtu aizmirsto devu.

Ja pārtrauciet lietot LIFMIOR

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, LIFMIOR vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas)

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz LIFMIOR, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot galvu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums, un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās LIFMIOR blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums). Reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī). Dažiem pacientiem var novērot reakcijas iepriekšējās injekcijas vietā.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).

- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas

pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacienti, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārējos izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacienti, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10000): kaulu smadzeņu kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkātošanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V piekūnā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIFMIOR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 15-30 minūtes, lai LIFMIOR šķīdums sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

LIFMIOR var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad LIFMIOR izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura LIFMIOR ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu šļircē. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls LIFMIOR ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

LIFMIOR aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma, kurā ir 25 mg etanercepta.

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

LIFMIOR aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 1,0 ml šķīduma, kurā ir 50 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas: saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

LIFMIOR ārējais izskats un iepakojums

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

LIFMIOR ir pieejams pilnšļircēs, kas satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu (šķīdums injekcijām). Katrs iepakojums satur 4, 8 vai 24 pilnšļirces un 4, 8 vai 24 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

LIFMIOR ir pieejams pilnšļircēs, kas satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu (šķīdums injekcijām). Katrs iepakojums satur 2, 4 vai 12 pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belģija

Ražotājs:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 (0)1 3998 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadišanu

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

Ievads

- 1. solis: Sagatavošanās injekcijai**
- 2. solis: Injekcijas vietas izvēle**
- 3. solis: LIFMIOR šķīduma injicēšana**
- 4. solis: Materiālu likvidēšana**

Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt LIFMIOR šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju sev vai bērnam. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai nesaprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

LIFMIOR šķīdumu injekcijām pirms lietošanas nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

1. solis: Sagatavošanās injekcijai.

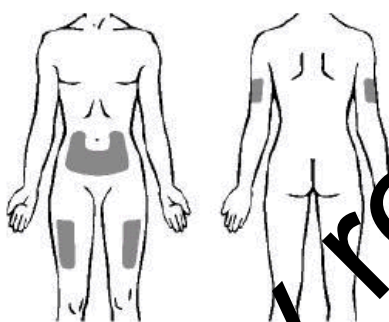
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu virsmu.
- No ledusskapja izņemiet LIFMIOR kastīti ar pilnšļircēm un novietojiet to uz līdzenas virsmas. Sākot no viena augšējā stūra, velciet nost papīra pārklājumu no paplātes augšas un sāniem. Ievietojiet vienu pilnšļirci un vienu spirta tamponu un novietojiet tos uz izvēlētas virsmas. Nespējat LIFMIOR pilnšļirci. Pārlokiet papīra pārklājumu atpakaļ virs paplātes un ievietojiet atpakaļ ledusskapī kastīti ar atlikušajām pilnšļircēm. Kā uzglabāt LIFMIOR, skatiet 3. apakšpunktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par LIFMIOR uzglabāšanu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu sīkāku informāciju.
- Jums jāpagaida 15-30 minūtes, lai pilnšļircē esošais LIFMIOR šķīdums sasilst līdz istabas temperatūrai. NENONEMĪET** adatas uzgali, kamēr pilnšļirce nav sasilusi līdz istabas temperatūrai. Ja pagaidīsiet, līdz šķīdums būs sasilis līdz istabas temperatūrai, injekcija, iespējams, kļūs patīkamāka. Nesildiet LIFMIOR, izmantojot citus veidus (piemēram, nesildiet mikroviļņu krāsnī vai siltā ūdenī).
- Salieciet kopā visus piederumus, kas nepieciešami injekcijas veikšanai. Tie ir spirta tamponi no LIFMIOR kastītes un vate vai marle.

- Nomazgājiet rokas ar siltu ūdeni un ziepēm.
- Apskatiet šķīdumu šļircē. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls LIFMIOR ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

2. solis: Injeksijas vietas izvēle

- Trīs ieteicamās vietas LIFMIOR injicēšanai ar pilnšļirci: 1) augšstilbu priekšpuses vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu, un 3) augšdelmu mugurpuse (skatīt 1. zīmējumu). Neinjekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

1. zīmējums



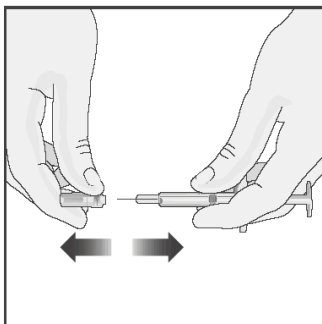
- Katrai injeksijai jāizvēlas cita injeksijas vieta. Katra injeksija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injeksiju nedrīkst veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injeksijas vietas).
- Ja Jums vai bērnam ir psoriāze, jāsenšas neveikt injeksiju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumos („psoriātiski ādas bojājumi”).

3. solis: LIFMIOR šķīduma injicēšana

- Izmantojot spirta tamponu ar aplveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts LIFMIOR. Atkārtoti NEPIESKARIETIES šim laukumam pirms injeksijas.
- Paņemiet pilnšļirci no līdzienās virsmas. Noņemiet adatas uzgali, stingri velkot to taisni prom no šļirces (skatīt 1. zīmējumu). **Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis netiktu saskārts vai sagriezts.**

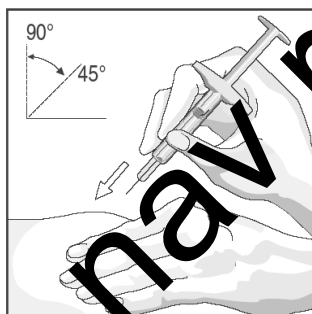
Noņemot adatas uzgali, adatas galā var parādīties šķīduma piliens; tas ir normāli. Nepieskarieties adatai vai neļaujiet tai saskarties ar citām virsmām. Nespiediet vai nepieskarieties virzulim. Tas var izraisīt šķīduma noplūšanu.

2. zīmējums



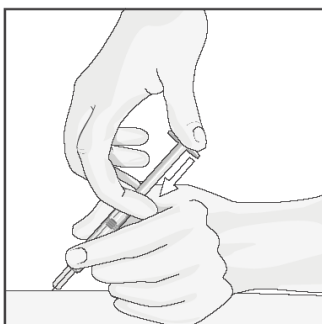
3. Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
4. Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 3. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi sev vai bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

3. zīmējums



5. Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 4. zīmējumu).

4. zīmējums



6. Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta. Var rasties neliela asiņošana. Uz 10 sekundēm tai varat piespiest vati vai marli. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, var lietot pārsēju.

4. solis: Materiālu likvidēšana

- Pilnšļirce paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Šļirci un adatu **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nelieciet adatai virsū uzgali. Adatu un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārzina LIFMIOR lietošanu.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LIFMIOR 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *Etanercept*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju (abas puses), jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta drošības informācijas karti, kas satur svarīgu drošības informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar LIFMIOR un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas
3. Kā lietot LIFMIOR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIFMIOR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. MYCLIC pildspalvveida pilnšļircēs izmantošana LIFMIOR ievadīšanai (skatīt lapas otrā pusē)

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto

LIFMIOR ir zāles, kas sastāv no cilvēkam olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. LIFMIOR darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (vairāk no 18 gadu vecuma) LIFMIOR var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**, **psoriātiskā artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā LIFMIOR parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, LIFMIOR var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu LIFMIOR var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), LIFMIOR var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

LIFMIOR tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenilā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas

Nelietojiet LIFMIOR šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanercentu vai kādu citu (6. punktā minēto) LIFMIOR sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet LIFMIOR lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja nesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, ādas elpa, reibonis vai izsitumi, LIFMIOR injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar LIFMIOR.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimību ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot LIFMIOR.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot LIFMIOR. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta drošības informācijas kartē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns

uzsākat terapijas kursu ar LIFMIOR. LIFMIOR terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc LIFMIOR lietošana.

- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar LIFMIOR, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ LIFMIOR terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai LIFMIOR ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā LIFMIOR jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē LIFMIOR, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfomas (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto LIFMIOR, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši LIFMIOR vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā LIFMIOR, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuri rezultāta daļēji iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns LIFMIOR lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai LIFMIOR jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** LIFMIOR nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** LIFMIOR nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam LIFMIOR lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms LIFMIOR lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar LIFMIOR. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.
- **Iekaisīga zarnu slimība (IZS):** ir bijuši IZS gadījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA), kuri tika ārstēti ar LIFMIOR. Pastāstiet ārstam, ja bērnam sākas spazmas un sāpes vēderā, caureja, samazinās ķermeņa masa vai izkārnījumos parādās asinis.

LIFMIOR nav ieteicams lietot bērniem ar poliarttrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un LIFMIOR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot LIFMIOR kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

LIFMIOR grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat LIFMIOR, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi LIFMIOR grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas LIFMIOR, vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Tā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot LIFMIOR grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt bērnu ārstu un citus veselības aprūpes speciālistus par LIFMIOR lietošanu grūtniecības laikā (sīkāku informāciju, skatīt 2. punktu „Vakcinācija”).

Sievietes, kuras lieto LIFMIOR, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo LIFMIOR izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka LIFMIOR lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot LIFMIOR

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka LIFMIOR iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ir izrakstīta LIFMIOR 10 mg deva. Ir pieejama arī LIFMIOR 25 mg deva, ja ordinē 25 mg.

Devu pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu LIFMIOR injekciju ievadīšanas biežumu.

Perorāla psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto LIFMIOR un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām LIFMIOR nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu LIFMIOR stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg LIFMIOR uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja LIFMIOR pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

LIFMIOR ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

LIFMIOR var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt LIFMIOR, ir sniegta 7. apakšpunktā „MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces izmantošana LIFMIOR ievadīšanai”. LIFMIOR nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto LIFMIOR, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt LIFMIOR

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvērtu aizmirsto devu.

Ja pārtrauc lietot LIFMIOR

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, LIFMIOR vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plauktu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stīpri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz LIFMIOR, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādā kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta klepā vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās LIFMIOR blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Reti** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
 - Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas);
 - Infekcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums).
 - Alerģiskas reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī). Dažiem pacientiem var novērot reakcijas iepriekšējās injekcijas vietā.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
 - Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
 - Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins

šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu vērtību paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, kas izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk)
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un iekaisums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pienākumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIFMIOR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nemetot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 15-30 minūtes, lai LIFMIOR šķīdums pilnšļircē sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

LIFMIOR var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. LIFMIOR ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad LIFMIOR izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura LIFMIOR ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls LIFMIOR ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LIFMIOR satur

LIFMIOR aktīvā viela ir etanercepts. Katra MYCLIC pildspalvveida pilnšļircē satur 50 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

LIFMIOR ārējais izskats un iepakojums

LIFMIOR ir pieejams kā injekciju šķīdums pildspalvveida pilnšļircēs (MYCLIC) (šķīdums injekcijām). MYCLIC pilnšļirce satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu. Katrs iepakojums satur 2, 4 vai 12 pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 179
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Harrogate,
North Yorkshire, YO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 635 563 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Iceland hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 355 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces izmantošana LIFMIOR ievadīšanai

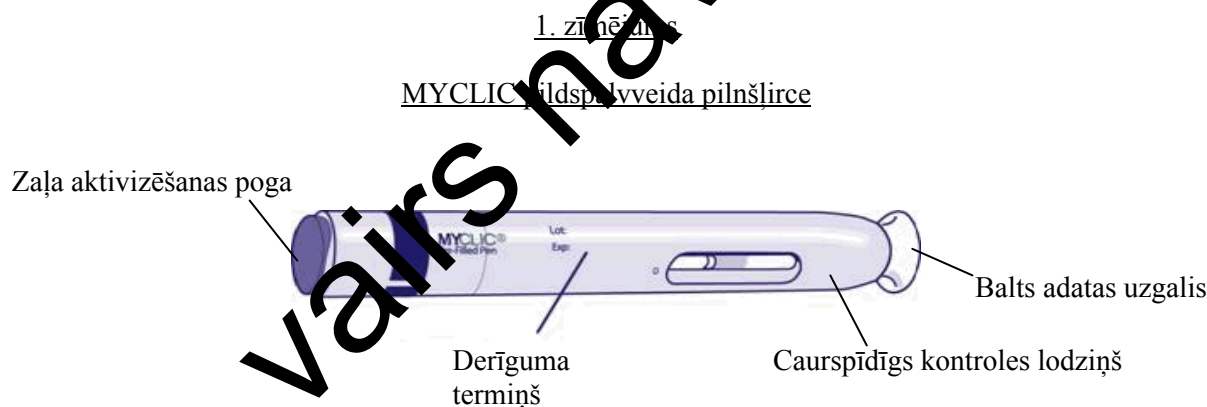
Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

Ievads

- 1. solis: Sagatavošanās LIFMIOR injekcijai**
- 2. solis: Injekcijas vietas izvēle**
- 3. solis: LIFMIOR šķiduma injicēšana**
- 4. solis: Izlietotās MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces likvidēšana**

Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā izmantot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu LIFMIOR. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un ievērojiet tos vien pēc otra. Jūsu ārsts vai medmāsa Jums paskaidros, kā injicēt LIFMIOR. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā pareizi lietot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci. Ja Jums ir jautājumi par injicēšanu, lūdzu, jautājiert Jūsu ārstam vai medmāsai.



1. solis: Sagatavošanās LIFMIOR injekcijai

1. Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, plakanu virsmu.
2. Izņemiet visus injekcijai nepieciešamos priekšmetus un nolieciet uz izvēlētas virsmas:
 - a. vienu MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci un vienu spirta tamponu (izņemiet tos no ledusskapī esošas pilnšļircu kārbīņas). Nekratiet pildspalvu,
 - b. vienu vates tamponu vai marli.
3. **Pārbaudiet derīguma termiņu (mēnesis/gads), kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces.** Ja šis datums ir pagājis, nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci un sazinieties ar farmaceitu pēc palīdzības.

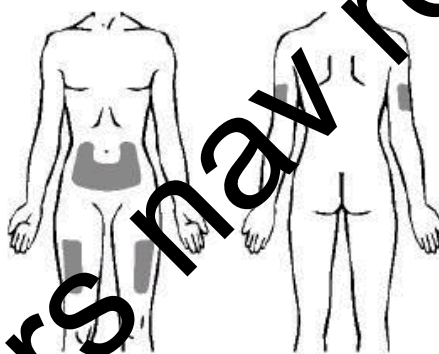
4. Apskatiet šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls LIFMIOR ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.
5. **Nenoņemiet balto adatas uzgali un nogaidiet apmēram 15-30 minūtes**, lai LIFMIOR šķīdums pildspalvveida pilnšļircē sasiltu līdz istabas temperatūrai. Ja pagaidīsiet, līdz šķīdums būs sasilis līdz istabas temperatūrai, injekcija, iespējams, kļūs patīkamāka. Nesildiet šķīdumu citā veidā. **Vienmēr glabājiet pildspalvveida pilnšļirci bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.**

Kamēr šķīdums pildspalvveida pilnšļircē sasilst, izlasiet 2. soli (tālāk) un izvēlieties injekcijas vietu.

2. solis: Injekcijas vietas izvēle (skatīt 2. zīmējumu)

1. Injekcijai ieteicamā vieta ir augšstilba priekšpusē vidusdaļā. Ja vēlaties, injicēt varat vēderā kuņģa rajonā, taču izvēlaties vietu, kas atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas. Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelma ārējo daļu.

2. zīmējums



2. Katru nākamo reizi jāinjicē vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējā dūriena vietas. Neinjicējiet ādas apvidū, kas ir ievainots, ar zemādas asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Izvairieties no rētām un strijām (var būt lietderīgi atzīmēt iepriekš veiktās injekcijas vietas).
3. Ja Jums ir psoriāze, jācenšas neinjicēt tieši paceltajā, biežajā, sārtajā vai zvīņainajā laukumīnā.

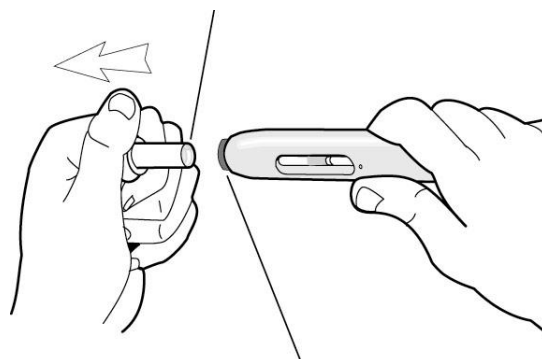
3. solis: LIFMIOR šķīduma injicēšana

1. Pēc tam, kad esat nogaidījis apmēram 15-30 minūtes, lai šķīdums pildspalvveida pilnšļircē sasiltu līdz istabas temperatūrai, nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm.
2. Ar spirta tamponu ar apļveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts LIFMIOR, un ļaujiet tai nožūt. Nepieskarieties vēlreiz šim laukumam pirms injekcijas.
3. Paņemiet pildspalvveida pilnšļirci un noņemiet balto adatas uzgali, to velkot tieši uz priekšu no adatas (skatīt 3. zīmējumu). Uzmanieties, lai, noņemot uzgali, to nesaliektu, tādējādi sabojājot adatu pilnšļircē. Pēc tam, kad uzgalis ir noņemts, to nedrīkst likt atpakaļ. Pēc uzgaļa noņemšanas pildspalvveida pilnšļirces galā būs redzama neliela daļa adatas aizsarga purpura

krāsā. Adatas paliks pildspalvveida pilnšļircē, kur tā būs aizsargāta līdz brīdim, kad pilnšļirce tiks aktivizēta. Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez vāciņa uz adatas.

3. zīmējums

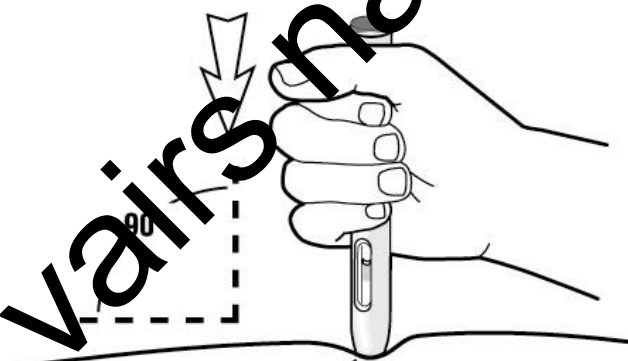
Baltais adatas uzgalis



Adatas purpura aizsargs

4. Viegli saspiežot ādu ap injekcijas vietu starp brīvās rokas īkšķi un rādītājpirkstu, injekciju veikt būs vieglāk un ērtāk.
5. Turiet pildspalvveida pilnšļirci taisnā leņķī (90°) pret injekcijas vietu. **Pilnšļirces vaļējo galu stingri spiediet pret ādu tā**, lai adatas aizsargs pilnībā iebīdītos pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē. Ādā paliks neliels iespaidums (skatīt 4. zīmējumu). Pildspalvveida pilnšļirci var aktivizēt tikai, ja adatas aizsargs ir pilnībā iebīdīts pilnšļirces iekšpusē.

4. zīmējums



Adatas aizsargs pazūd pildspalvveida pilnšļircē

6. Pildspalvveida pilnšļirci **stingri** spiežot pret ādu, lai nodrošinātu, ka adatas aizsargs tiek pilnībā iebīdīts pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē, ar īkšķi **nospiediet zaļās pogas centrālo daļu** pilnšļirces augšā, lai sāktu injekciju (skatīt 5. zīmējumu). Pēc pogas centrālās daļas nospiešanas Jūs dzirdēsiet klikšķi. **Turiet pildspalvveida pilnšļirci cieši piespiestu ādai, līdz dzirdēsiet vēl vienu klikšķi** vai kamēr paies 10 sekundes kopš pirmā klikšķa (atkarībā no tā, kas notiek vispirms).

Uzmanību – ja Jums neizdodas sākt injekciju tā, kā norādīts, piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ciešāk savai ādai un vēlreiz nospiediet zaļo pogu.

5. zīmējums

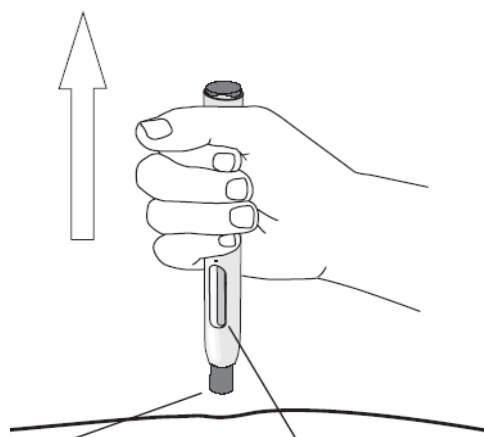


7. Pēc tam, kad atskanējis otrs klikšķis (vai, ja tas neatskaņojas, pagājušas 10 sekundes pēc pirmā klikšķa), injekcija būs pabeigta (skatīt 6. zīmējumu). Tagad pildspalvveida pilnšļirci var atlaist no ādas (skatīt 7. zīmējumu). Paceļot pilnšļirci, adatas purpura aizsargs automātiski nosegs adatu.

6. zīmējums



7. zīmējums

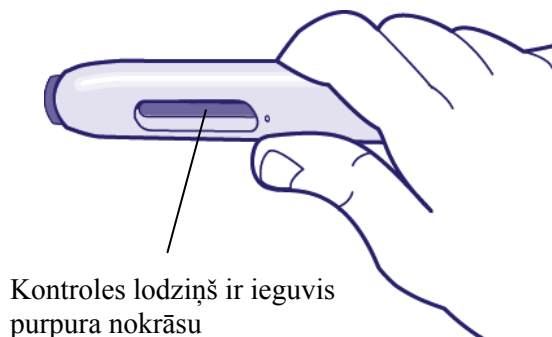


Adatas purpura aizsargs nose dz adatu

Kontroles lodziņš ir ieguvis purpura krāsu

8. Pildspalvveida pilnšļirces kontroles lodziņam tagad jābūt viscaur purpura krāsā – tas apliecina, ka deva tikusi injicēta pareizi (skatīt 8. zīmējumu). Ja lodziņš īsti nav ieguvis purpura krāsu, vērsieties pie medmāsas vai farmaceita pēc palīdzības, jo iespējams, ka pildspalvveida pilnšļirce nav ievadījusi visu LIFMIOR šķīdumu. Nemēģiniet lietot pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti un neizmantojiet citu pilnšļirci, ja vien to par nepieciešamu nav atzinusi medmāsa vai farmaceits.

8. zīmējums



9. Ja injekcijas vietā ir radusies neliela asiņošana, uz 10 sekundēm piespiediet injekcijas vietai vati vai marli. Neberzējiet injekcijas vietu.

4. solis: Izlietotās MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces likvidēšana

- Pildspalvveida pilnšļirce paredzēta tikai vienreizējai lietošanai – nekad nelietojiet to atkārtoti. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci, kā norādījis ārsts, medmāsa vai farmaceits. Nemēģiniet noņemt vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam, kas pārziņa LIFMIOR lietošanu.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LIFMIOR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem *Etanercept*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju (abas puses), jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta drošības informācijas karti, kas satur svarīgu drošības informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar LIFMIOR un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt kaitumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas
3. Kā lietot LIFMIOR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIFMIOR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu (skatīt lapas otrā pusē)

1. Kas ir LIFMIOR un kādam nolūkam tās lieto

LIFMIOR ir zāles, kas sastāv no cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. LIFMIOR darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

LIFMIOR tiek izmantots šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tā kā norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms LIFMIOR lietošanas

Nelietojiet LIFMIOR šādos gadījumos

- ja Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) LIFMIOR sastāvdaļu. Ja bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet LIFMIOR lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jūsu bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šaubu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LIFMIOR lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpoša elpa, reibonis vai izsitumi, LIFMIOR injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama lietot operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar LIFMIOR.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja bērns ir slimojis ar recidivējošām infekcijām vai slimo ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūsu bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad bērns būs pārtraucis lietot LIFMIOR.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja LIFMIOR, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai bērnam nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākt lietot LIFMIOR. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievērošanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Pacienta drošības informācijas kartē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja viņam ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdenums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar LIFMIOR. LIFMIOR terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc LIFMIOR lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlējumu novērot ārstēšanu ar LIFMIOR, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jūsu bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ LIFMIOR terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai LIFMIOR ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir slimojis ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā LIFMIOR jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pastāstiet ārstam, ja bērnam ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis, pirms viņam nozīmē LIFMIOR. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto LIFMIOR, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.

Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši LIFMIOR vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā LIFMIOR, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.

Dažiem pacientiem, kas lietoja LIFMIOR, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.

- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns LIFMIOR lietošanas laikā ir saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** LIFMIOR nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** LIFMIOR nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja bērns lieto zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jūsu bērnam LIFMIOR lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms LIFMIOR lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar LIFMIOR. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.
- **Iekaisīga zarnu slimība (IZS):** ir bijuši IZS gadījumi pacientiem ar idiopātisko artītu (JIA), kuri tika ārstēti ar LIFMIOR. Pastāstiet ārstam, ja bērnam ir kādas pazīmes un sāpes vēderā, caureja, samazinās ķermeņa masa vai izkārnījumos parādās asiņi.

LIFMIOR nav ieteicams lietot bērniem ar poliartītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un LIFMIOR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Bērns nedrīkst lietot LIFMIOR kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

LIFMIOR grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jūs varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat LIFMIOR, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi LIFMIOR grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas LIFMIOR vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot LIFMIOR grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamus riskus Jūsu bērnam. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par LIFMIOR lietošanu grūtniecības laikā (sīkāku informāciju, skatīt 2. punktu „Vakcinācija”).

Sievietes, kuras lieto LIFMIOR, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo LIFMIOR izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka LIFMIOR lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot LIFMIOR

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka LIFMIOR iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

10 mg flakons ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Katrs flakons jāizlieto tikai vienreizējā devā vienam pacientam, un atlikušais šķīdums ir jāiznīcina.

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg LIFMIOR uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 8 mg LIFMIOR uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā, vai LIFMIOR pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

LIFMIOR ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

LIFMIOR var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzērienu lietošanas.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina. **Sīkāka informācija, kā sagatavot un injicēt LIFMIOR, ir sniegta 7. punktā „Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu”.** LIFMIOR šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā (s) jālieto LIFMIOR, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis LIFMIOR vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt LIFMIOR

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajās dienās. Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot LIFMIOR

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat bērnam jebko no turpmāk uzskaitītā, LIFMIOR vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz LIFMIOR, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jūsu bērnam var būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespiešanās, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlošs vai sūklains uz bērna ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai nelpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarībā no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- **Vilkēdes vai vilkēdes līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Mināmās LIFMIOR blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10).
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums). Reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī). Dažiem pacientiem var novērot reakcijas iepriekšējās injekcijas vietā.

- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezošī, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Smagas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana; limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sarkani purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glaudām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10000) kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); pārmerīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIFMIOR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pirms LIFMIOR šķīduma pagatavošanas LIFMIOR vienu reizi var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst uzglabāt ledusskapī atkārtoti. LIFMIOR jāiznīcina, ja tas netiek izmantots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ieteicams pierakstīt datumu, kad LIFMIOR tiek izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura LIFMIOR ir jāiznīcina (ne ilgāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja). Šis jaunais derīguma termiņš nedrīkst pārsniegt termiņu, kas norādīts uz ārējā iepakojuma.

Pēc LIFMIOR šķīduma sagatavošanas to vajadzētu izlietot nekavējoties. Tomēr šķīdumu var izlietot 6 stundu laikā pēc pagatavošanas, uzglabājot to temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas. Šķīdumam jābū dzidram, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, bez nogulsniem, pārslām vai daļiņām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmet zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LIFMIOR satur

LIFMIOR aktīvā viela ir etanercepts. Katrs LIFMIOR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem flakons satur 10 mg etanercepta. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur etanerceptu 10 mg/ml.

Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts (E421), saharoze un trometamsols.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

LIFMIOR ārējais izskats un iepakojums

LIFMIOR 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem tiek piegādāts kā balts pulveris ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām). Katrs iepakojums satur 4 flakonus, 4 pilnšļirces un ūdeni injekcijām, 4 adatas, 4 flakona adapterus un 8 spirta tamponus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belģija

Ražotājs:

Weyth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 01 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

7. Norādījumi par LIFMIOR šķīduma pagatavošanu un ievadīšanu

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

- a. Ievads
- b. Sagatavošanās injekcijai
- c. LIFMIOR šķīduma injekcijām pagatavošana
- d. Šķīdinātāja pievienošana
- e. LIFMIOR šķīduma ievilkšana šļircē no flakona
- f. Adatas ievietošana šļircē
- g. Injekcijas vietas izvēle
- h. Injekcijas vietas sagatavošana un LIFMIOR šķīduma injicēšana
- i. Materiālu likvidēšana

a. Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt LIFMIOR šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienā pēc otra. Bērna ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju bērnam un kāds zāļu daudzums jāievada. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai nesaprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Šo šķīdumu injekcijām nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm vienā šļircē vai flakonā. Norādījumus par LIFMIOR uzglabāšanu skatīt 5. punktā.

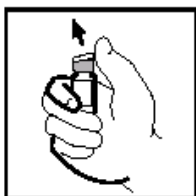
b. Sagatavošanās injekcijai

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu.
- Zāļu devas paplātē jābūt visām turpmāk norādītām sastāvdaļām (ja kaut kā trūkst, nelietojiet zāļu devas paplāti un konsultējieties ar farmaceitu). Lietojiet tikai turpmāk minētos priekšmetus.
Nelietojiet jebkādu citu šļirci.
 - 1 LIFMIOR flakons
 - 1 pilnšļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu šķīdinātāju (ūdeni injekcijām)
 - 1 adata
 - 1 adapters flakonam
 - 2 spirta tamponi
- Pārbaudiet derīguma termiņu gan uz flakona, gan uz šļirces marķējuma. Zāles nedrīkst lietot, ja pagājis norādītais mēnesis un gads.

c. LIFMIOR šķīduma injekcijām pagatavošana

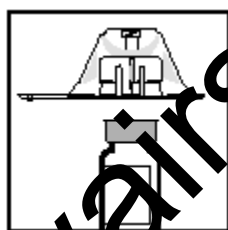
- Izņemiet no paplātes tās saturu.
- Noņemiet plastmasas vāciņu no LIFMIOR flakona (skatīt 1. zīmējumu). **NENONĒMIET** pelēko aizbāzni vai alumīnija gredzenu no flakona gala.

1. zīmējums

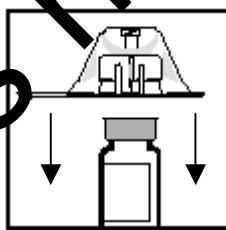


- Lai notīrītu LIFMIOR flakona pelēko aizbāzni, lietojiet jaunu spirta tamponu. Pēc notīrīšanas neaiztieciet aizbāzni ar rokām vai neļaujiet saskarties ar citiem priekšmetiem.
- Novietojiet flakonu stāvus uz tīras, līdzenas virsmas.
- Izņemiet flakona adapteri no papīra iesaiņojuma.
- Atstājiet flakona adapteri plastikāta iesaiņojumā un uzlieciet to uz LIFMIOR flakona, tādā veidā flakona adaptera smaile tiek centrēta uz gredzenveida pacēlumu flakona aizbāžņa vidū (skatīt 2. zīmējumu).
- Ar vienu roku cieši piespiediet flakonu pie līdzenās virsmas. Ar otru roku **STINGRI UZSPIEDIET TIEŠI** uz adaptera, līdz tā smaile ieduras flakona aizbāznī, un **JŪS SAJŪTAT UN DZIRDAT, KĀ ADAPTERA IETVARS NOSLĒDZ FLAKONU** (skatīt 3. zīmējumu). **NESPIEDIET**, ja adapters novietots slīpi (skatīt 4. zīmējumu). Ir svarīgi, lai adaptera smaile līdz galam iedurtos flakona aizbāznī.

2. zīmējums

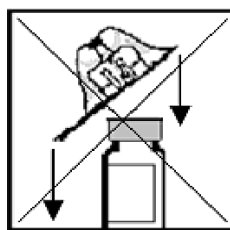


3. zīmējums



PAREIZI

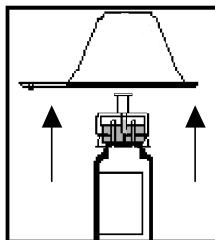
4. zīmējums



NEPAREIZI

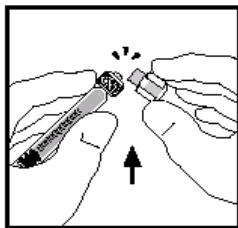
- Turot flakonu ar vienu roku, noņemiet no adaptera plastikāta iesaiņojumu (skatīt 5. zīmējumu).

5. zīmējums



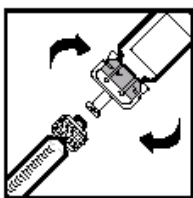
- Noņemiet šļirces aizsargapvalku, nolaužot balto galu perforācijas vietā. To var izdarīt, turot baltā gala aizsargriņķi, un ar otru roku satverot balto galu, un noliecot kustinot to uz augšu un leju, kamēr tas nolūzt (skatīt 6. zīmējumu). **NENONĒMIET balto aizsargriņķi, kas palicis uz pilnšļirces.**

6. zīmējums



- Nelietojiet šļirci, ja perforācijas vietā starp galu un aizsargriņķi jau ir lūzums. Nemiet jaunu iepakojumu.
- Turot pilnšļirci aiz stikla korpusa (neturēt aiz baltā aizsargriņķa) vienā rokā un flakona adapteri (nevis flakonu) otrā rokā, savienojiet adatu ar flakona adapteri, ievietojot galu atverē, un pagrieziet pulksteņa rādītāju kustības virzienā, kamēr tie pilnībā savienojas (skatīt 7. zīmējumu).

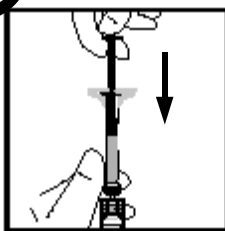
7. zīmējums



d. Šķīdinātāja pievienošana

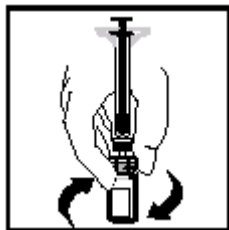
- Turot flakonu stāvus uz līdzenas virsmas, **LOTI LĪMI** nospiediet adatas virzuli, līdz šķīdinātājs nokļūst flakonā, tādējādi mazinot putošanos (baltu putu veidošanos) (skatīt 8. zīmējumu).
- Kad šķīdinātājs ir ievadīts LIFMIOR flakonā, virzulis var kustēties pats no sevis. To izraisa gaisa spiediens, un tas nav jāņem vērā.

8. zīmējums



- Kad šļirce savienota ar flakonu, ar vieglām apļveida kustībām dažas reizes pagrieziet to, lai šķīdinātāju pulveris (skatīt 9. zīmējumu). Flakonu **NEDRĪKST** kratīt. Pagaidiet līdz viss pulveris izšķīst (parasti mazāk nekā 10 minūtes). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tajā nedrīkst būt nogulsnes, pārslas vai daļiņas. Flakonā var rasties nedaudz baltu putu – tas ir normāli. **NELIETOJĒT** LIFMIOR, ja flakonā viss pulveris nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Sāciet vēlreiz, lietojot jaunu zāļu devas paplāti.

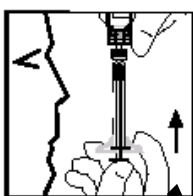
9. zīmējums



e. LIFMIOR šķiduma ievilkšana šļircē no flakona

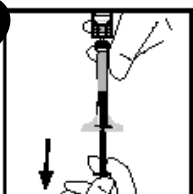
- Ārstam vai viņa asistentam jāinformē Jūs par nepieciešamo šķiduma daudzumu, kas jāzveik no flakona. Ja ārsts nav devis norādījumus, lūdzu, sazinieties ar viņu.
- Šļircei joprojām atrodoties flakonā un savienojumā ar adapteru, pagrieziet turētāju ar flakona vāciņu uz leju un turiet to acu līmenī. Ievelciet virzuli līdz galam atpakaļ šļircē (skatīt 10. zīmējumu).

10. zīmējums



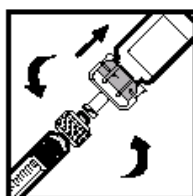
- Lēnām velkot virzuli atpakaļ, ievelciet šļircē šķidrumu (skatīt 11. zīmējumu). Ievelciet tikai daļu šķidruma, atbilstoši bērna ārsta norādījumiem. Pie LIFMIOR ievilkšanas no flakona, šļircē var būt iekļuvis gaiss. Neuztraucieties, gaiss tiks izvadīts nākamajā darbības posmā.

11. zīmējums



- Turot flakonu apgrieztu otrādi, noskrūvējiet šļirci no adaptera, pagriežot pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam (skatīt 12. zīmējumu).

12. zīmējums

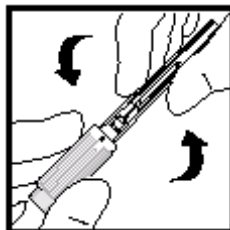


- Novietojiet uzpildīto šļirci uz tīras, līdzenas virsmas. Pārliecinieties, lai tās gals ne ar ko nesaskartos. Uzmanieties, lai nenospiestu virzuli.

f. Adata ievietošana šļircē

- Adata ievietota plastikāta iepakojumā, lai tā būtu sterila.
- Lai atvērtu plastikāta iepakojumu, satveriet īsāko, platāko galu ar vienu roku. Ar otru roku satveriet garāko iepakojuma galu.
- Lai atvērtu adatas iepakojumu, pagrieziet resnāko tā daļu, līdz tas nolūzt (skatīt 13. zīmējumu).

13. zīmējums



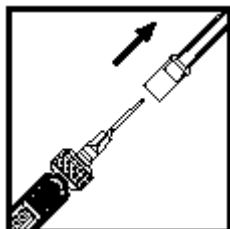
- Kad savienojuma vieta ir vaļā, izņemiet īsāko, resnāko daļu no plastikāta iepakojuma.
- Adata paliks garajā iepakojuma daļā.
- Turot adatu ar iepakojumu vienā rokā, ar otru roku paņemiet šļirci un ievietojiet šļirces galu adatas atverē.
- Savienojiet šļirci un adatu, pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā līdz tās pilnībā ir savienojušās (skatīt 14. zīmējumu).

14. zīmējums



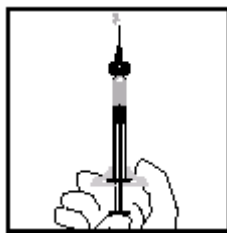
- Noņemiet adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost no šļirces, lai nepieskartos adatai vai adata nepieskartos citam virsmām (skatīt 15. zīmējumu). Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgals tā noņemšanas laikā netiktu saliekts vai sagriezts.

15. zīmējums



- Lai atbrīvotos no šļircē esošajiem gaisa burbuļiem, turot šļirci vertikāli, lēnām nospiediet virzuli, lai gaiss ir izspiests (skatīt 16. zīmējumu).

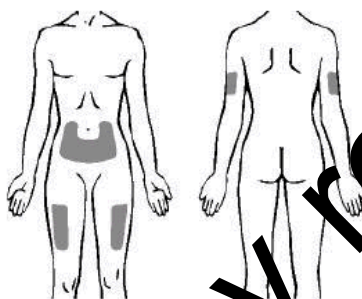
16. zīmējums



g. Injekcijas vietas izvēle

Ieteicamas trīs LIFMIOR injicēšanas vietas: 1) augšstilbu priekšpusē vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu un 3) augšdelmu mugurpusē (skatīt 17. zīmējumu). Ja injekciju veicats pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

17. zīmējums

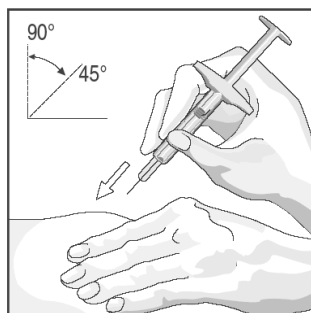


- Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Ja mā injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju **NEDALĪST** veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietas).
- Ja bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumiņos („psoriātiski ādas bojājumi”).

h. Injekcijas vietas sagatavošana un LIFMIOR šķiduma injicēšana

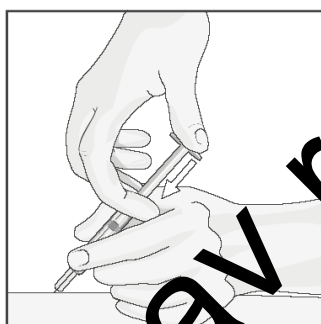
- Izmantojot jaunu spirta tamponu, ar apļveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts LIFMIOR. Atkārtoti **nepieskarieties** šim laukumam pirms injekcijas.
- Kad notīrta ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā parasti.
- Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 18. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

18. zīmējums



- Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satvertu ādas kroku. Ar brīvo roku piespiediet šīrci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 19. zīmējumu).

19. zīmējums



- Kad šīrce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta.
- Piespiediet vates tamponu injekcijas vietai 10 sekundes. Var rasties neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietas, var lietot pārsēju.

i. Materiālu likvidēšana

- Šīrci un adatas **NETRĪDA GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. Adatu un šīrci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārzina LIFNORX lietošanu.