

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

LIFMIOR 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary). Etanercept je dimer dimerne beljakovine, ustvarjen z genskim inženirstvom s spajanjem zunajcelične vezalne domene receptorja-2 za humani tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFR2/p75) in domene Fc humanega imunoglobulina IgG1. Domena Fc humanega IgG1 vsebuje "gibljivo mesto" (hinge) in področji CH<sub>2</sub> in CH<sub>3</sub>, ne pa tudi področja CH<sub>1</sub> IgG1. Etanercept vsebuje 934 aminokislin in ima navidežno molekularno maso približno 150 kilodaltonov. Specifična aktivnost etanercepta je  $1,7 \times 10^6$  enot/mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele barve. Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo LIFMIOR je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo LIFMIOR je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravila LIFMIOR niso preskušali pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo LIFMIOR izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondilartritis

##### Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR, naj prejmejo opozorilno kartico za bolnika.

Zdravilo LIFMIOR je na voljo v jakostih 10, 25 in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg vial.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov kažejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### Način uporabe

Zdravilo LIFMIOR se daje s subkutano injekcijo. Pred uporabo je treba LIFMIOR prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirati v 1 ml vehikla (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane vial zdravila LIFMIOR so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti v bolnikovi kartoteki jasno dokumentirana (ali navedena) lastniško ime in številka serije prejetega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo, osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda ostajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunoinkompetentni.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne sme uvesti.

Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila LIFMIOR in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila LIFMIOR bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom LIFMIOR prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

#### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate LIFMIOR uporabljati previdno.

#### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila LIFMIOR in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom LIFMIOR. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila LIFMIOR skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila LIFMIOR so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom LIFMIOR zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

#### Maligne in limfoproliferativne bolezni

##### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonistom TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

#### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- Non-Melanoma Skin Cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklvih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazom.

#### Cepljenja

Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, ni na voljo. V dvojno slepi s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je v tej študiji zmogla učinkovitejši odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zbirno nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila LIFMIOR. Klinični pomen tega ni znan.

#### Tvorba avtoantiteles

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

#### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila LIFMIOR pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom LIFMIOR oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila LIFMIOR v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravili ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo LIFMIOR bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo LIFMIOR, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila LIFMIOR pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjena zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo LIFMIOR ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila LIFMIOR ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo LIFMIOR pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo LIFMIOR z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila LIFMIOR za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila LIFMIOR ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila LIFMIOR so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmere zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

##### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in uveitis pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o KVČB in uveitisu (glejte poglavje 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom LIFMIOR ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) kot nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila LIFMIOR in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo LIFMIOR, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom LIFMIOR ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom LIFMIOR in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

##### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3.497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – Odds Ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom LIFMIOR. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila LIFMIOR, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

##### Dojenje

Etanercept se pri človeku po subkutanem uporabi izloča v materino mleko. Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Ker se imunoglobulini, tako kot mnoga druga zdravila, lahko izločajo v mleko pri človeku, se je treba odločiti, ali bo med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnica prenehala dojit ali pa bo med dojenjem prekinila zdravljenje s tem zdravilom, pri čemer je treba upoštevati tako korist dojenja za otroka kot korist zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal,

bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo LIFMIOR, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ta vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj pri odraslih ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                                         | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                                          | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$                                                         | Občasni<br>$\geq 1/1.000$ do<br>$< 1/100$                                                                                 | Redki<br>$\geq 1/10.000$ do<br>$< 1/1.000$                                                                                                                                                                                  | Zelo redki<br>$< 1/10.000$ | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in<br>parazitske bolezni                                                    | okužba<br>(vključno z<br>okužbo zgornjih<br>dihal,<br>bronhitisom,<br>cistitisom in<br>okužbo kože)* |                                                                                             | resne okužbe<br>(vključno s<br>pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepsom in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična okužba<br>(vključno z<br>invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi,<br>atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi okužbami<br>in okužbami z<br>bakterijo Legionella)* |                            | reaktivacija hepatitisa B,<br>listerija                                    |
| Benigne, maligne<br>in neopredeljene<br>novotvorbe<br>(vključno s cistami<br>in polipi) |                                                                                                      |                                                                                             | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte poglavje<br>4.4)                                                                       | maligni melanom<br>(glejte poglavje 4.4),<br>limfom, levkemija                                                                                                                                                              |                            | karcinom Merklovih<br>celic (glejte poglavje<br>4.4)                       |
| Bolezni krvi in<br>limfatičnega<br>sistema                                              |                                                                                                      |                                                                                             | trombocitopenija,<br>anemija,<br>levkopenija,<br>nevtropenija                                                             | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                              | aplastična<br>anemija*     | hematofagna<br>histiocitoza (sindrom<br>aktivacije makrofagov)*            |
| Bolezni imunskega<br>sistema                                                            |                                                                                                      | alergijske reakcije<br>(glejte Bolezni<br>kože in podkožja),<br>nastanek<br>avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno<br>z vaskulitisom s<br>pozitivnimi<br>antinevtrofilnimi<br>citoplazemskimi<br>protitelesi)           | resne alergijske/<br>anafilaktične reakcije<br>(vključno z<br>angioedemom in<br>bronhospazmom),<br>sarkoidoza                                                                                                               |                            | poslabšanje simptomov<br>dermatomiozitisa                                  |
| Bolezni živčevja                                                                        |                                                                                                      |                                                                                             |                                                                                                                           | demielinizirajoči<br>pojavi v CŽS, ki<br>kažejo na multiplo<br>sklerozo, ali                                                                                                                                                |                            |                                                                            |

| Organski sistem                                                  | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                                                 | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100                                                                                                                                                         | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zelo redki<br>< 1/10.000             | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                            | lokalizirana<br>demielinizirajoča<br>stanja, kot sta optični<br>nevritis in transverzni<br>mielitis (glejte<br>poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>periferne živčevja,<br>vključno z Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom, kronično<br>vnetno<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo in<br>multifokalno<br>motorično nevropatijo<br>(glejte poglavje 4.4),<br>epileptični napad |                                      |                                                                            |
| Očesne bolezni                                                   |                                                                                                                                        |                              | uveitis, skleritis                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                            |
| Srčne bolezni                                                    |                                                                                                                                        |                              | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |                                                                            |
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša in<br>mediastinalnega<br>prostora |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                            | intersticijska bolezen<br>pljuč (vključno s<br>pnevmonitisom in<br>pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |                                                                            |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                      |                                                                                                                                        |                              | zvečane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                                      | avtoimunski<br>hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                      |                                                                            |
| Bolezni kože in<br>podkožja                                      |                                                                                                                                        | pruritus, izpuščaji          | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki<br>se začne na novo ali<br>se poslabša, in<br>pustularno,<br>predvsem na dlaneh<br>in podplatih),<br>urtikarija,<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-Johnsonov<br>sindrom, kožni<br>vaskulitis (vključno s<br>preobčutljivostnim<br>vaskulitisom),<br>multiformni eritem,<br>lihenoidne reakcije                                                                                                                                                                                                                                                                        | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                            |
| Bolezni mišično-<br>skeletnega sistema<br>in vezivnega tkiva     |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                            | kožni eritematozni<br>lupus, subakutni<br>kožni eritematozni<br>lupus, lupusu<br>podoben sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |                                                                            |
| Splošne težave in<br>spremembe na<br>mestu aplikacije            | reakcije na<br>mestu injiciranja<br>(vključno s<br>krvavitvijo,<br>podplutbami,<br>eritemom,<br>srbenjem,<br>bolečino in<br>oteklino)* | pireksija                    |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                            |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4.114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom LIFMIOR do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2.711 bolnikov s psoriazo v plakih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 36 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7.416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriaze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo LIFMIOR, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriazo v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemali zdravilo LIFMIOR do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemije, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe oči, vaskulitis in okužbe ran. V dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, metotreksatom ali kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom LIFMIOR, in tistimi, ki so prejemali placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila LIFMIOR so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsio.

V povezavi z zdravilom LIFMIOR so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15.402 bolnikih, ki so prejeli LIFMIOR, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljen pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijajni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu LIFMIOR in 4 % pri placebo) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu LIFMIOR in 0 % pri placebo). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravilu LIFMIOR v primerjavi s placebo. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom LIFMIOR in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so

prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožni razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb so bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila LIFMIOR pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo LIFMIOR prejemali 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (16 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Viri iz obdobja trženja so poročali o kronični vnetni črevesni bolezni in uveitisu pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, vključno z zelo majhnim številom primerov, ki kažejo na ponovni pojav bolezni ob naslednjem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila LIFMIOR 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo LIFMIOR ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnih plakih bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice, ki torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta prozvezna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimeroev, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, ene študije pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila LIFMIOR po 10 mg ali

25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American College of Rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo LIFMIOR proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

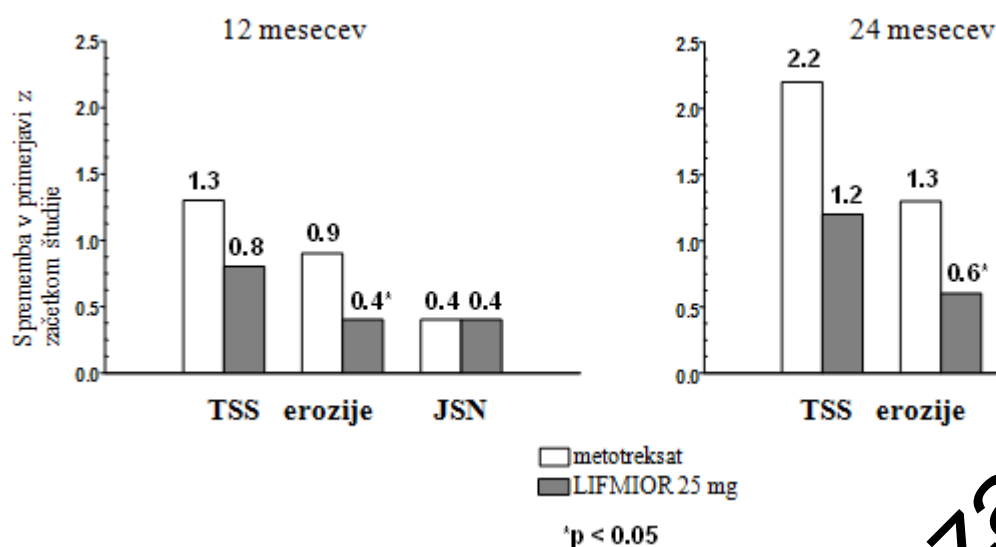
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo LIFMIOR so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (Health Assessment Questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovitostjo, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost zdravila LIFMIOR z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila LIFMIOR so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmere metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila LIFMIOR, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotovili v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila LIFMIOR so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila LIFMIOR je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila LIFMIOR niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila LIFMIOR z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom LIFMIOR (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodilirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljliv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – Disease Activity Score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | zdravilo LIFMIOR + metotrexat |                            |                       |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                                 | metotrexat (n = 228)          | zdravilo LIFMIOR (n = 223) | metotrexat (n = 231)  |
| <b>Odziv ACR<sup>a</sup></b>    |                               |                            |                       |
| ACR 20                          | 58,8 %                        | 65,5 %                     | 74,5 % <sup>†,φ</sup> |
| ACR 50                          | 36,4 %                        | 43,0 %                     | 63,2 % <sup>†,φ</sup> |
| ACR 70                          | 16,7 %                        | 22,0 %                     | 39,8 % <sup>†,φ</sup> |
| <b>DAS</b>                      |                               |                            |                       |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                           | 5,7                        | 5,5                   |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                           | 3,0                        | 2,3 <sup>†,φ</sup>    |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                          | 18 %                       | 37 % <sup>†,φ</sup>   |
| <b>HAQ</b>                      |                               |                            |                       |
| v izhodišču                     | 1,7                           | 1,7                        | 1,8                   |
| po 52 tednih                    | 1,1                           | 1,0                        | 0,8 <sup>†,φ</sup>    |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Score) so povprečne vrednosti.

c: Remisija je definirana kot  $DAS < 1,6$ .

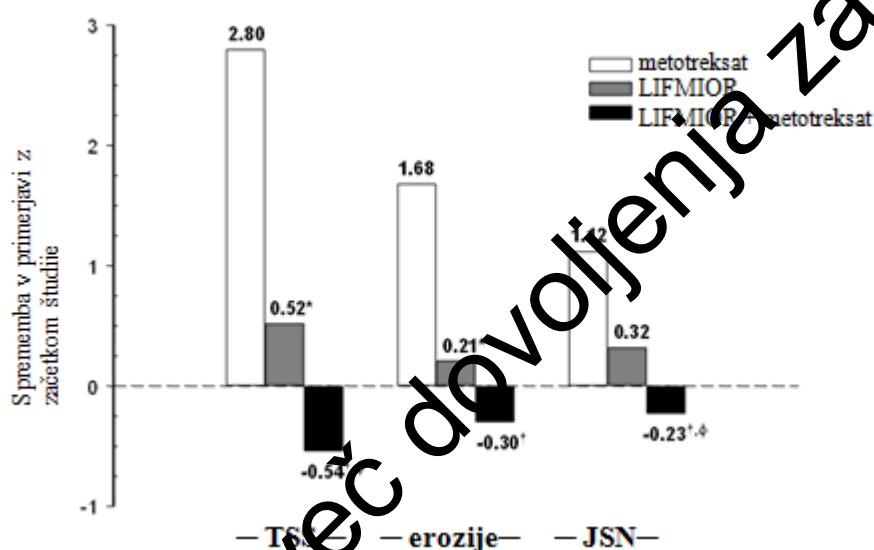
Vrednosti  $p$  za primerjavo po parih:  $\dagger = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom LIFMIOR, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotretksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotretksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotretksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti  $p$  za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila LIFMIOR z metotretksatom,  $\dagger = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotretksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotretksat z zdravilom LIFMIOR.

Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotretksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotretksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom LIFMIOR pred monoterapijo z metotretksatom.

Q: Različna je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotretksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo LIFMIOR ali metotretksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom LIFMIOR in monoterapijo z metotretksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila LIFMIOR (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Profil varnosti in

učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritissom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritissom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila LIFMIOR po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritissom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojne slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

| Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritissom v preskusu, nadzorovanem s placebom |                    |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
| Odziv psoriatičnega artritisa                                                  | Odstotek bolnikov  |                                          |
|                                                                                | Placebo<br>n = 104 | Zdravilo LIFMIOR <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                                                                  |                    |                                          |
| 3. mesec                                                                       | 15                 | 59 <sup>b</sup>                          |
| 6. mesec                                                                       | 13                 | 50 <sup>b</sup>                          |
| <b>ACR 50</b>                                                                  |                    |                                          |
| 3. mesec                                                                       | 4                  | 38 <sup>b</sup>                          |
| 6. mesec                                                                       | 4                  | 37 <sup>b</sup>                          |
| <b>ACR 70</b>                                                                  |                    |                                          |
| 3. mesec                                                                       | 0                  | 11 <sup>b</sup>                          |
| 6. mesec                                                                       | 1                  | 9 <sup>c</sup>                           |
| <b>PsARC</b>                                                                   |                    |                                          |
| 3. mesec                                                                       | 31                 | 72 <sup>b</sup>                          |
| 6. mesec                                                                       | 23                 | 70 <sup>b</sup>                          |

a: 25 mg zdravila LIFMIOR subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritissom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo LIFMIOR je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritissom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritissom, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila LIFMIOR na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartrikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| Čas       | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojnem slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila LIFMIOR pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritismom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

*Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom LIFMIOR. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 158 bolnikov je prejelo 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritismom) ali placeba subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - Assessment in Ankylosing Spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila LIFMIOR prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                        | Odstotek bolnikov  |                                |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                    | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo<br>LIFMIOR<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 22                 | 46 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 23                 | 58 <sup>a</sup>                |
| ASAS 50                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 7                  | 24 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 10                 | 42 <sup>a</sup>                |
| ASAS 70                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 2                  | 12 <sup>b</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 5                  | 28 <sup>b</sup>                |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                        |                    |                                |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                        |                    |                                |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

#### Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dva NSAID ali intoleranco zanje. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | LIFMIOR<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>          |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>          |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>          |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>          |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>          |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom LIFMIOR in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – Sacroiliac Joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo LIFMIOR od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli LIFMIOR, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

#### *Odrasli bolniki s psoriazo v plakih*

Uporaba zdravila LIFMIOR je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI  $< 50$  ali PGA [PGA - Physician Global Assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj vsako od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitost zdravila LIFMIOR v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo LIFMIOR z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – Psoriasis Area and Severity Index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazo v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazijo v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob preseganju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo LIFMIOR so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila LIFMIOR. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

**Odzivi bolnikov s psoriazijo v študijah 2, 3 in 4**

|                                               | Študija 2          |                              |                              |                              |                              | Študija 3          |                              |                              | Študija 4         |                             |                             |
|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                               | Placebo<br>n = 166 | Zdravilo LIFMIOR             |                              |                              |                              | Placebo<br>n = 193 | Zdravilo LIFMIOR             |                              | Placebo<br>n = 46 | Zdravilo LIFMIOR            |                             |
|                                               |                    | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 162 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 162 | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 164 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 164 |                    | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 196 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 196 |                   | 50 mg<br>1x/teden<br>n = 96 | 50 mg<br>1x/teden<br>n = 90 |
| Odziv (%)                                     | 12. teden          | 12. teden                    | 24. teden <sup>a</sup>       | 12. teden                    | 24. teden <sup>a</sup>       | 12. teden          | 12. teden                    | 12. teden                    | 12. teden         | 12. teden                   | 24. teden <sup>a</sup>      |
| PASI 50                                       | 14                 | 58*                          | 70                           | 74*                          | 77                           | 9                  | 64*                          | 77*                          | 9                 | 69*                         | 83                          |
| PASI 75                                       | 4                  | 34*                          | 44                           | 49*                          | 59                           | 3                  | 34*                          | 49*                          | 2                 | 38*                         | 71                          |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5                  | 54*                          | 39                           | 49*                          | 55                           | 4                  | 39*                          | 57*                          | 4                 | 39*                         | 64                          |

\* $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 6.

Med bolniki s psoriazijo v plakih, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov (PASI  $\geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriazije postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega izbruha bolezni in nobenih s psoriazijo povezanih resnih

neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila LIFMIOR po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo LIFMIOR brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu LIFMIOR*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 let), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 1 %.

V dolgoročni študiji psoraze, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrska populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom in potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila LIFMIOR subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo LIFMIOR na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven izbruh bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov,

omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven izbruh bolezni je bil definiran kot  $\geq 30\%$  poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30\%$  izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravlilu LIFMIOR, doživelo ponoven izbruh bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejemali placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega izbruha bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravlilu LIFMIOR, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejemali placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom LIFMIOR zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravlilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o plavžah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino se je z zdravilom LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z enteritisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinka prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila LIFMIOR po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazom v plakih*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazom v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10\%$  telesne površine (BSA – Body Surface Area), in PASI  $\geq 12$ ).

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejemali zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom.

## Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazio v plakih

|                                     | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg enkrat na<br>teden<br>(n = 106) | Placebo<br>(n = 105) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                               | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                               | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                               | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom LIFMIOR. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazio v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom LIFMIOR so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

#### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila LIFMIOR je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,55 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala  $2,4 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\min}$   $1,2 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ , pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala  $2,6 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\min}$   $1,4 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

#### Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je  $7,6 \text{ l}$ , volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je  $10,4 \text{ l}$ .

### Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila LIFMIOR pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriaro v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

### Linearnost

Proportionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

#### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila LIFMIOR/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriaro v plakih*

Bolniki z otroško psoriaro v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriaro v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,5 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriaro v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti zdravila LIFMIOR ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo LIFMIOR se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih niso opravili.

Zdravilo LIFMIOR ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2.000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1.000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo LIFMIOR ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

manitol (E421)  
saharoza  
trometamol

#### Vehikel

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

Dokazali so, da je rekonstituirano zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja, ki normalno ne sme presegati 6 ur pri temperaturi do 25 °C, in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, razen če je bila rekonstitucija zdravila izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo LIFMIOR lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzetju iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz prozornega stekla (4 ml, steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično zaporko (tipa "flip-off"). Zdravilu LIFMIOR je priložena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje vodo za injekcije. Brizge so steklene (steklo tipa I). Ena škatla vsebuje 4, 8 ali 24 vial zdravila LIFMIOR, 4, 8 ali 24 z vehiklom napolnjenih injekcijskih brizg, 4, 8 ali 24 igel, 4, 8 ali 24 adapterjev za viala in 8, 16 ali 48 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo in subkutanim injiciranjem zdravilo LIFMIOR rekonstituirajte v 1 ml vode za injekcije. Zdravilo LIFMIOR ne vsebuje antibakterijskih konzervansov, zato je treba raztopino, pripravljeno z

vodo za injekcije, injicirati čimprej oziroma najkasneje v 6 urah po rekonstituciji. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena ali blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene – to je normalno. Zdravila LIFMIOR ne smete uporabiti, če se ves prašek v viali ne raztopi v 10 minutah; v tem primeru to vialo zavrzite in vzemite novo.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane vial zdravila LIFMIOR so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA LIFMIOR".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

LIFMIOR 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary). Etanercept je dimer himerne beljakovine, ustvarjen z genskim inženirstvom s spajanjem zunajcelične vezalne domene receptorja-2 za humani tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFR2/p75) in domene Fc humanega imunoglobulina IgG1. Domena Fc humanega IgG1 vsebuje "gibljivo mesto" (hinge) na področji CH<sub>2</sub> in CH<sub>3</sub>, ne pa tudi področja CH<sub>1</sub> IgG1. Etanercept vsebuje 934 aminokislin in ima navidezno molekulsko maso približno 150 kilodaltonov. Specifična aktivnost etanercepta je  $1,7 \times 10^6$  enot/mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo LIFMIOR je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi ali protirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo LIFMIOR je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo LIFMIOR je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravila LIFMIOR niso preskušali pri otrocih, mlajših od 2 let.

### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo LIFMIOR izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliarartikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

### Aksialni spondilartritis

#### Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

#### Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR, naj prejmejo opozorilno kartico za bolnika.

Zdravilo LIFMIOR je na voljo v jakostih 10, 25 in 50 mg.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

*Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*  
Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje zdravila LIFMIOR za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo LIFMIOR v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjenimi injekcijskimi brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom s stalnim odmerkom.

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z raztopino med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uraški klinični preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### Način uporabe

Zdravilo LIFMIOR se daje s subkutano injekcijo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti v bolnikovi kartoteki jasno dokumentirana (ali navedena) lastniško ime in številka serije prejetega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih

rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunoinkompetentni.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila LIFMIOR in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila LIFMIOR bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še vedno po prenehanju zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Če sočasno protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom LIFMIOR prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

#### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate LIFMIOR uporabljati previdno.

#### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila LIFMIOR in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom LIFMIOR. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila LIFMIOR skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Alergijske reakcije

Pokrovček za napolnjene injekcijske brizge vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom LIFMIOR ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks ali če ga damo taki osebi.

Uporabniki z uporabo zdravila LIFMIOR so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom LIFMIOR zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

#### Maligne in limfoproliferativne bolezni

##### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

##### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- Non-Melanoma Skin Cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklvih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazo.

##### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem primarni okužbi z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, ni na voljo. V dvojno slepo s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerno nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila LIFMIOR. Klinični pomen tega ni znan.

##### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila LIFMIOR pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom LIFMIOR oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR in drugimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila LIFMIOR v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo LIFMIOR bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo LIFMIOR, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe zdravila LIFMIOR pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo LIFMIOR ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila LIFMIOR ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo LIFMIOR pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo LIFMIOR z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravljenja LIFMIOR za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila LIFMIOR ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila LIFMIOR so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### *Cepjenja*

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR, če je le mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepjenja zgoraj).

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in uveitis pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o KVČB in uveitisu (glejte poglavje 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom LIFMIOR ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila LIFMIOR in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo LIFMIOR, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima

samo z zdravilom LIFMIOR ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

#### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom LIFMIOR in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

#### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,00-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontane splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrijski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3.497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – Odds Ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom LIFMIOR. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila LIFMIOR, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

#### Dojenje

Etanercept se pri človeku po subkutani uporabi izloča v materino mleko. Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Ker se imunoglobulini, tako kot mnoga druga zdravila, lahko izločajo v mleko pri človeku, se je treba odločiti, ali bo med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnica prenehala dojit ali pa bo med dojenjem prekinila zdravljenje s tem zdravilom, pri čemer je treba upoštevati tako korist dojenja za otroka kot korist zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti T<sub>H</sub>17, kot je zdravilo LIFMIOR, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ta vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

##### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah in kliničnih preskušanjih pri odraslih ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                                         | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                                          | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Občasni<br>$\geq 1/1.000$ do<br>$< 1/100$                                                                                 | Redki<br>$\geq 1/10.000$ do<br>$< 1/1.000$                                                                                                                                                                                  | Zelo redki<br>$< 1/10.000$ | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in<br>parazitske bolezni                                                    | okužba<br>(vključno z<br>okužbo zgornjih<br>dihal,<br>bronhitisom,<br>cistitisom in<br>okužbo kože)* |                                     | resne okužbe<br>(vključno s<br>pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepsom in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična okužba<br>(vključno z<br>invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi,<br>atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi okužbami<br>in okužbami z<br>bakterijo Legionella)* |                            | reaktivacija hepatitisa B,<br>listerija                                    |
| Benigne, maligne<br>in neopredeljene<br>novotvorbe<br>(vključno s cistami<br>in polipi) |                                                                                                      |                                     | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte poglavje<br>4.4)                                                                       | maligni melanom<br>(glejte poglavje 4.4),<br>limfom, levkemija                                                                                                                                                              |                            | karcinom Merklavih<br>celic (glejte poglavje<br>4.4)                       |
| Bolezni krvi in<br>limfatičnega<br>sistema                                              |                                                                                                      |                                     | trombocitopenija,<br>anemija,<br>levkopenija,<br>nevtropenija                                                             | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                              | aplastična<br>anemija*     | hematofagna<br>histiocitoza (sindrom<br>aktivacije makrofagov)*            |

| Organski sistem                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10 | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10                                                    | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100                                                                                                                              | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zelo redki<br>< 1/10.000       | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|---------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema                               |                        | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)                                                                | resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                     |
| Bolezni živčevja                                        |                        |                                                                                 |                                                                                                                                                                 | demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitis (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad |                                |                                                                            |
| Očesne bolezni                                          |                        |                                                                                 | uveitis, skleritis                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                            |
| Srčne bolezni                                           |                        |                                                                                 | poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                              | nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                            |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                        |                                                                                 |                                                                                                                                                                 | intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                                            |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                        |                                                                                 | zvečane vrednosti jetrnih encimov*                                                                                                                              | avtoimunski hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                                                                            |
| Bolezni kože in podkožja                                |                        | pruritus, izpuščaj                                                              | angioedem, psoriaza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriaziformen izpuščaj | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | toksična epidermalna nekroliza |                                                                            |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                        |                                                                                 |                                                                                                                                                                 | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |                                                                            |

| Organski sistem                                 | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100 | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000 | Zelo redki<br>< 1/10.000 | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                    |                                    |                                     |                          |                                                                            |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4.114 bolnikih z revmatoidnim artritidom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom LIFMIOR do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritidom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2.711 bolnikov s psoriaro v plakih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7.416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriarze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno s rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo LIFMIOR, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano splošno lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriaro v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritidom, ki so prejemali zdravilo LIFMIOR do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis,

peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, metotreksatom ali kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom LIFMIOR, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila LIFMIOR so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsa.

V povezavi z zdravilom LIFMIOR so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15.402 bolnikih, ki so prejeli LIFMIOR, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je pripisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu LIFMIOR in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu LIFMIOR in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinom, je bil podobno povečan pri zdravilu LIFMIOR v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopsičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo

dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom LIFMIOR in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritiskom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritiskom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritiskom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritiskom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritiskom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila LIFMIOR pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritiskom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritiskom, ki so zdravilo LIFMIOR prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritiskom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritiskom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Viri iz obdobja trženja so poročali o kronični vnetni črevesni bolezni in uveitisu pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, vključno z zelo majhnim številom primerov, ki kažejo na ponoven pojav bolezni ob naslednjem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polni odmerek  $32 \text{ mg/m}^2$ , nato pa  $16 \text{ mg/m}^2$  2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila LIFMIOR 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo LIFMIOR ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunске odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazi v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta vnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazi v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, ene študije pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazom v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazom v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila LIFMIOR po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American College of Rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo LIFMIOR proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu LIFMIOR se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo LIFMIOR so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (Health Assessment Questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu LIFMIOR v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

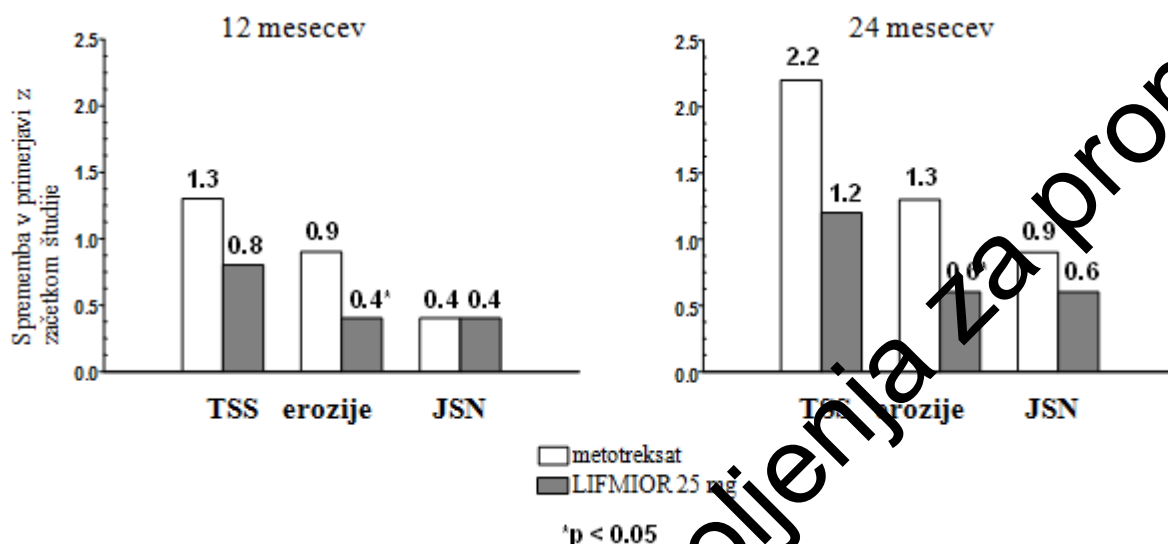
Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost zdravila LIFMIOR z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila LIFMIOR so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila LIFMIOR, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila LIFMIOR so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in

ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila LIFMIOR je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila LIFMIOR niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila LIFMIOR z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom LIFMIOR (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 1 leto) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – Disease Activity Score) in HAQ take po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

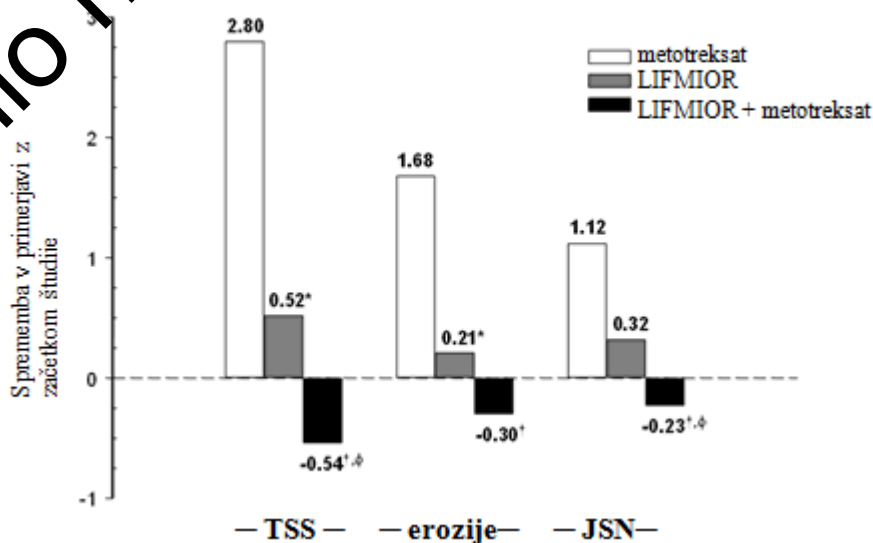
**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo LIFMIOR<br>(n = 223) | zdravilo LIFMIOR<br>+    |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|                                 |                          |                               | metotreksat<br>(n = 231) |
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                               |                          |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                        | 74,5 % <sup>†,φ</sup>    |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                        | 63,2 % <sup>†,φ</sup>    |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                        | 39,8 % <sup>†,φ</sup>    |
| <b>DAS</b>                      |                          |                               |                          |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                           | 5,5                      |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                           | 2,5 <sup>†,φ</sup>       |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                          | 37 % <sup>†,φ</sup>      |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                               |                          |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                           | 1,8                      |
| po 52 tednih                    | 1,1                      | 1,0                           | 0,8 <sup>†,φ</sup>       |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.  
b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Score) so povprečne vrednosti.  
c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.  
Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotreksat z metotreksatom in φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom LIFMIOR, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glej spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* = p < 0,05 za primerjavo zdravila

LIFMIOR z metotreksatom,  $\dagger = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravilo LIFMIOR + metotreksat z metotreksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravilo LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom LIFMIOR pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo LIFMIOR ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom LIFMIOR in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali potnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila LIFMIOR (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama. Enkratna injekcija zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg/ml je bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama po 25 mg/ml.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 2$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psorijaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psorijazo v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/eden. Odmerke zdravila LIFMIOR po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

**Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju,  
nadzorovanem s placebom**

|                               | Odstotek bolnikov |                               |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
|                               | Placebo           | Zdravilo LIFMIOR <sup>a</sup> |
| Odziv psoriatičnega artritisa | n = 104           | n = 101                       |
| <b>ACR 20</b>                 |                   |                               |
| 3. mesec                      | 15                | 59 <sup>b</sup>               |
| 6. mesec                      | 13                | 50 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 50</b>                 |                   |                               |
| 3. mesec                      | 4                 | 38 <sup>b</sup>               |
| 6. mesec                      | 4                 | 37 <sup>b</sup>               |
| <b>ACR 70</b>                 |                   |                               |
| 3. mesec                      | 0                 | 11 <sup>b</sup>               |
| 6. mesec                      | 1                 | 9 <sup>c</sup>                |
| <b>PsARC</b>                  |                   |                               |
| 3. mesec                      | 31                | 72 <sup>b</sup>               |
| 6. mesec                      | 23                | 70 <sup>b</sup>               |

a: 25 mg zdravila LIFMIOR subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranili vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo LIFMIOR je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$  po 12 mesecih) večji v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila LIFMIOR na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

|           | Placebo     | Etanercept                |
|-----------|-------------|---------------------------|
| Čas       | (n = 104)   | (n = 101)                 |
| 12. mesec | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila LIFMIOR pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

#### *Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom LIFMIOR. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sedenčih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici poroči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerke zdravila LIFMIOR (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - Assessment in Ankylosing Spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila LIFMIOR prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                        | Odstotek bolnikov  |                                |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                    | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo<br>LIFMIOR<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 22                 | 46 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 23                 | 58 <sup>a</sup>                |
| ASAS 50                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 7                  | 24 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 10                 | 42 <sup>a</sup>                |
| ASAS 70                                                                                |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                | 2                  | 12 <sup>b</sup>                |
| 3 meseci                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>                |
| 6 mesecev                                                                              | 5                  | 28 <sup>b</sup>                |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                        |                    |                                |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                        |                    |                                |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

#### Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki si jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dva NSAID ali intoleranco zanju. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri obeh domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Začetno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

#### Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | LIFMIOR<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>          |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>          |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>          |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>          |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>          |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom LIFMIOR in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – Sacroiliac Joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR (n = 95), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (n = 105) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ (n = 153) in 1,40 za hrbtenico (n = 154).

Pokazali so, da je zdravilo LIFMIOR od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega

spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli LIFMIOR, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila LIFMIOR je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA = Physician Global Assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejel najmanj vsako od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila LIFMIOR v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo LIFMIOR z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – Psoriasis Area and Severity Index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR (n = 57) ali placebo (n = 55).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob preskusu še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo LIFMIOR so dobivali 6 mesecev zaporedno v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila LIFMIOR. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

### Odzivi bolnikov s psoriazom v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                     | Študija 2          |                        |           |                        |           | Študija 3          |                  |           | Študija 4         |                        |          |
|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|------------------|-----------|-------------------|------------------------|----------|
|                                               | Placebo<br>n = 166 | Zdravilo LIFMIOR       |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | Zdravilo LIFMIOR |           | Placebo<br>n = 46 | Zdravilo LIFMIOR       |          |
|                                               |                    | 25 mg                  |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg            | 50 mg     |                   | 50 mg                  | 50 mg    |
|                                               |                    | 2x/teden               |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden         | 2x/teden  |                   | 1x/teden               | 1x/teden |
|                                               |                    | n =                    | n =       | n =                    | n =       |                    | n =              | n =       |                   | n =                    | n =      |
| 12. teden                                     | 12. teden          | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden | 12. teden          | 12. teden        | 12. teden | 12. teden         | 24. teden <sup>a</sup> |          |
| PASI 50                                       | 14                 | 58*                    | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*              | 77*       | 9                 | 69*                    | 83       |
| PASI 75                                       | 4                  | 34*                    | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*              | 49*       | 2                 | 38*                    | 71       |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5                  | 34*                    | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*              | 57*       | 4                 | 39*                    | 64       |

\*p ≤ 0,0001 v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazom v plakih, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov (PASI ≥ 150 % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega izbruha bolezni in nobenih s psoriazom povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila LIFMIOR po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (34 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) (p < 0,0001). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo LIFMIOR brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

### *Protitelesa proti zdravilu LIFMIOR*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 let), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v vodilni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila LIFMIOR subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravlilo LIFMIOR na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, druga pa je nadalje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven izbruh bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravniška splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven izbruh bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje vseh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu LIFMIOR, doživelo ponoven izbruh bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega izbruha bolezni  $\geq 16$  dni pri bolnikih na zdravilu LIFMIOR in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu LIFMIOR, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom LIFMIOR zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v

monoterapiji (n = 197) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogostejše poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino se je z zdravilom LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinka prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila LIFMIOR po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriaro v plakih*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriaro v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – Body Surface Area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejemali zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom.

#### **Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriaro v plakih**

|                                     | <b>LIFMIOR</b>                                 |                              |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                     | <b>0,8 mg/kg enkrat na teden<br/>(n = 106)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 105)</b> |
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                         | 12 (11 %)                    |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                         | 24 (23 %)                    |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                         | 14 (13 %)                    |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a. p < 0,001 v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejemali zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opažali med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom LIFMIOR. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriaro v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne

izkušnje z zdravilom LIFMIOR so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutane odmerku 25 mg zdravila LIFMIOR je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala  $2,4 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\text{min}}$   $1,2 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ , pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala  $2,6 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\text{min}}$   $1,4 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . V odprti, neodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je  $7,6 \text{ l}$ , volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je  $10,4 \text{ l}$ .

### Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno  $0,066 \text{ l/h}$ , nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša  $0,11 \text{ l/h}$ . Farmakokinetika zdravila LIFMIOR pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

### Linearnost

Proportionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### Posamezne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### Starostniki

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila LIFMIOR/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriazom v plakih*

Bolniki z otroško psoriazom v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazom v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazom v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti zdravila LIFMIOR ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo LIFMIOR se ni pokazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo LIFMIOR ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2.000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1.000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo LIFMIOR ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

saharozni klorid  
natrijev klorid  
L-argininijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo LIFMIOR se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga iz prozornega stekla (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom. Škatle vsebujejo 4, 8 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg zdravila LIFMIOR in 4, 8 ali 24 alkoholnih blazinic. Pokrovček igle vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga iz prozornega stekla (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom. Škatle vsebujejo 2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih brizg zdravila LIFMIOR in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Pokrovček igle vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred injiciranjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila LIFMIOR za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 15 do 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce benzilalkovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA LIFMIOR".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMENNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Prizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

#### 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary). Etanercept je dimer dimerne beljakovine, ustvarjen z genskim inženirstvom s spajanjem zunajcelične vezalne domene receptorja-2 za humani tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFR2/p75) in domene Fc humanega imunoglobulina IgG1. Domena Fc humanega IgG1 vsebuje "gibljivo mesto" (hinge) in področji CH<sub>2</sub> in CH<sub>3</sub>, ne pa tudi področja CH<sub>1</sub> IgG1. Etanercept vsebuje 934 aminokislin in ima navidežno molekularno maso približno 150 kilodaltonov. Specifična aktivnost etanercepta je  $1,7 \times 10^6$  enot/mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do bledo rumena oziroma blede rjava.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo LIFMIOR je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo LIFMIOR je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravila LIFMIOR niso preskušali pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo LIFMIOR izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondilartritis

##### Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR, naj prejmejo opozorilno kartico za bolnika.

Najboljshinjekcijski peresnik LIFMIOR je na voljo v jakosti 50 mg. Druge oblike zdravila LIFMIOR so na voljo v jakostih 10 mg, 25 mg in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje zdravila LIFMIOR za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo LIFMIOR v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom s stalnim odmerkom.

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 let in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### Način uporabe

Zdravilo LIFMIOR se daje s subkutano injekcijo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR".

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti v bolnikovi kartoteki jasno dokumentirana (ali navedena) lastniško ime in številka serije prejetega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivnic in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunoinkompetentni.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne sme uvesti.

Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila LIFMIOR in v skladu z

nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specializiranim za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila LIFMIOR bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prenehanju zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom LIFMIOR prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

#### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate LIFMIOR uporabljati previdno.

#### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila LIFMIOR in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom LIFMIOR. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila LIFMIOR skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila LIFMIOR so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček za napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom LIFMIOR ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks ali če ga damo taki osebi.

#### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom LIFMIOR zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinijo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, v poštevek pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

### Maligne in limfoproliferativne bolezni

#### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

#### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- Non-Melanoma Skin Cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklvih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazo.

### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, ni na voljo. V dvojno slepi s placebo nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je v tej študiji imela učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celotno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila LIFMIOR. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki

kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

#### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

#### Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila LIFMIOR pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom LIFMIOR oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR in drugimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila LIFMIOR v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravilji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

#### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

#### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo LIFMIOR bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo LIFMIOR, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1% bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe zdravila LIFMIOR pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi šabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

#### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ali placebom zaradi zmernega do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo LIFMIOR ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila LIFMIOR ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo LIFMIOR pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

#### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo LIFMIOR z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila LIFMIOR za

zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila LIFMIOR ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

#### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila LIFMIOR so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

##### *Pediatrična populacija*

##### *Cepjenja*

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR, če je le mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepjenje (glejte Cepjenja zgoraj).

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in uveitis pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o KVČB in uveitisu (glejte poglavje 4.8).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom LIFMIOR ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila LIFMIOR in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

##### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo LIFMIOR, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom LIFMIOR ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

#### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom LIFMIOR in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

##### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste teh prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3.497$ ), niso opazili povečanega tveganja za večje prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – Odds Ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90, prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, paritet, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbo v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom LIFMIOR. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejeli zadnji odmerek zdravila LIFMIOR, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

##### Dojenje

Etanercept se pri človeku po subkutani uporabi izloča v materino mleko. Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Ker se imunoglobulini, tako kot mnoga druga zdravila, lahko izločajo v mleko pri človeku, se je treba odločiti, ali bo med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnica prenehala dojit ali pa bo med dojenjem prekinila zdravljenje s tem zdravilom, pri čemer je treba upoštevati tako korist dojenja za otroka kot korist zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo LIFMIOR, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ta vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj pri odraslih ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                                         | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                                    | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do<br>$< 1/10$                                                         | Občasni<br>$\geq 1/1.000$ do<br>$< 1/100$                                                                               | Redki<br>$\geq 1/10.000$ do<br>$< 1/1.000$                                                                                                                                                                            | Zelo redki<br>$< 1/10.000$ | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in<br>parazitske bolezni                                                    | okužba (vključno z<br>okužbo zgornjih<br>dihal, bronhitisom,<br>cistitisom in okužbo<br>kože)* |                                                                                                | resne okužbe<br>(vključno s<br>pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepo in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična okužba<br>(vključno z invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi, atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi okužbami in<br>okužbami z bakterijo<br>Legionella)* |                            | reaktivacija hepatitisa B,<br>listerija                                    |
| Benigne, maligne<br>in neopredeljene<br>novotvorbe<br>(vključno s cistami<br>in polipi) |                                                                                                |                                                                                                | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte poglavje<br>4.4)                                                                     | maligni melanom (glejte<br>poglavje 4.4), limfom,<br>levkemija                                                                                                                                                        |                            | karcinom Merklvih<br>celic (glejte poglavje<br>4.4)                        |
| Bolezni krvi in<br>limfatičnega<br>sistema                                              |                                                                                                |                                                                                                | trombocitopenija,<br>anemija,<br>levkopenija,<br>nevtropenija                                                           | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                        | aplastična<br>anemija*     | hematofagna<br>histiocitoza (sindrom<br>aktivacije makrofagov)*            |
| Bolezni imunskega<br>sistema                                                            |                                                                                                | alergijske<br>reakcije (glejte<br>Bolezni kože<br>in podkožja),<br>nastanek<br>avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno<br>z vaskulitisom s<br>pozitivnimi<br>antinevtrofilnimi<br>citoplazemskimi<br>protitelesi)         | resne alergijske/<br>anafilačne reakcije<br>(vključno z<br>angioedemom in<br>bronhospazmom),<br>sarkoidoza                                                                                                            |                            | poslabšanje simptomov<br>dermatomiozitisa                                  |
| Bolezni živčevja                                                                        |                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                                         | demielinizirajoči pojavi                                                                                                                                                                                              |                            |                                                                            |

| Organski sistem                                                  | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                                           | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100                                                                                                                                                         | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zelo redki<br>< 1/10.000             | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                                                                                                                                  |                                 |                                                                                                                                                                                            | v CZS, ki kažejo na<br>multiplo sklerozo, ali<br>lokalizirana<br>demielinizirajoča stanja,<br>kot sta optični nevritis in<br>transverzni mielit<br>(glejte poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>periferne živčevja,<br>vključno z Guillain-<br>Barréjevim sindromom,<br>kronično vnetno<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo in<br>multifokalno motorično<br>nevropatijo (glejte<br>poglavje 4.4), epileptični<br>napad |                                      |                                                                            |
| Očesne bolezni                                                   |                                                                                                                                  |                                 | uveitis, skleritis                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                                                            |
| Srčne bolezni                                                    |                                                                                                                                  |                                 | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                | nastanek kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                                                                            |
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša in<br>mediastinalnega<br>prostora |                                                                                                                                  |                                 |                                                                                                                                                                                            | intersticijska bolezen<br>pljuč (vključno s<br>pnevmonitisom in<br>pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                                                            |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                      |                                                                                                                                  |                                 | zvečane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                                      | avtoimunski hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                      |                                                                            |
| Bolezni kože in<br>podkožja                                      |                                                                                                                                  | pruritus,<br>izpuščaj           | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki<br>se začne na novo ali<br>se poslabša, in<br>pustularno,<br>predvsem na dlaneh<br>in podplatih),<br>urtikarija,<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-Johnsonov<br>sindrom, kožni vaskulitis<br>(vključno s<br>preobčutljivostnim<br>vaskulitisom),<br>multiformni eritem,<br>lihenoidne reakcije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                            |
| Bolezni mišično-<br>skeletnega sistema<br>in vezivnega tkiva     |                                                                                                                                  |                                 |                                                                                                                                                                                            | kožni eritematozni lupus,<br>subakutni kožni<br>eritematozni lupus,<br>lupusu podoben sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |                                                                            |
| Splošne težave in<br>spremembe na<br>mestu aplikacije            | reakcije na mestu<br>injiciranja (vključno<br>s krvavitvijo,<br>podplutbami,<br>eritemom,<br>srbenjem, bolečino<br>in oteklino)* | pireksija                       |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                                                            |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4.114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom LIFMIOR do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2.711 bolnikov s psoriazom v plakih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 36 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7.416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psorize, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo LIFMIOR, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriazom v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemali zdravilo LIFMIOR do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemije, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe oči, vaskulitis in okužbe ran. V dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, metotreksatom ali kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom LIFMIOR, in tistimi, ki so prejemali placebo za zdravljenje psorize v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila LIFMIOR so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsio.

V povezavi z zdravilom LIFMIOR so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15.402 bolnikih, ki so prejeli LIFMIOR, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljen pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijajni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu LIFMIOR in 4 % pri placebo) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu LIFMIOR in 0 % pri placebo). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravilu LIFMIOR v primerjavi s placebo. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom LIFMIOR in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so

prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožni razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila LIFMIOR pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo LIFMIOR prejemali 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (10 %, 0,94 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Viri iz obdobja trženja so poročali o kronični vnetni črevesni bolezni in uveitisu pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, vključno z zelo majhnim številom primerov, ki kažejo na ponovni pojav bolezni ob naslednjem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila LIFMIOR 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo LIFMIOR ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnih plakih bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice, ki torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta proinflammatory citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimeroev, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, ene študije pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila LIFMIOR po 10 mg ali

25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American College of Rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo LIFMIOR proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

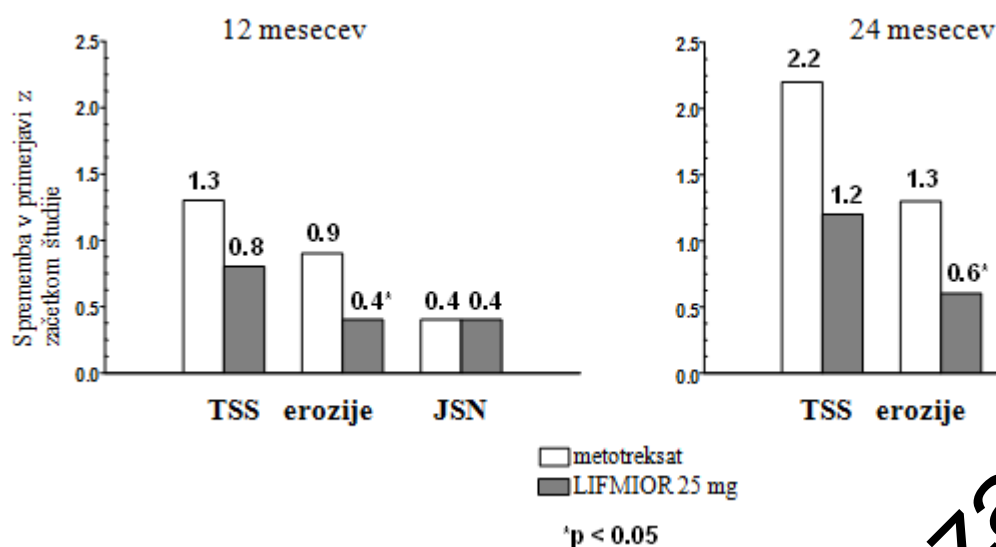
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo LIFMIOR so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih mirnih aktivnostih revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (Health Assessment Questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovitostjo, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost zdravila LIFMIOR z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila LIFMIOR so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmere metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila LIFMIOR, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotovili v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila LIFMIOR so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila LIFMIOR je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila LIFMIOR niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila LIFMIOR z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom LIFMIOR (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodilirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljliv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – Disease Activity Score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | metotrexat<br>(n = 228) | zdravilo LIFMIOR<br>(n = 223) | zdravilo LIFMIOR<br>+   |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                                 |                         |                               | metotrexat<br>(n = 231) |
| Odzivi ACR <sup>a</sup>         |                         |                               |                         |
| ACR 20                          | 58,8 %                  | 65,5 %                        | 74,5 % <sup>†,ϕ</sup>   |
| ACR 50                          | 36,4 %                  | 43,0 %                        | 63,2 % <sup>†,ϕ</sup>   |
| ACR 70                          | 16,7 %                  | 22,0 %                        | 39,8 % <sup>†,ϕ</sup>   |
| DAS                             |                         |                               |                         |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                     | 5,7                           | 5,5                     |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                     | 3,0                           | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>      |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                    | 18 %                          | 37 % <sup>†,ϕ</sup>     |
| HAQ                             |                         |                               |                         |
| v izhodišču                     | 1,7                     | 1,7                           | 1,8                     |
| po 52 tednih                    | 1,1                     | 1,0                           | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>      |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Score) so povprečne vrednosti.

c: Remisija je definirana kot  $DAS < 1,6$ .

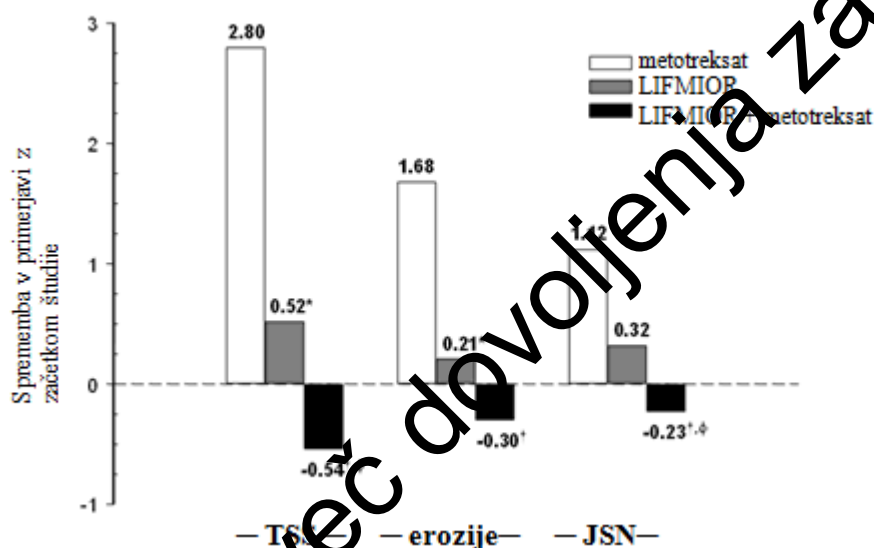
Vrednosti p za primerjavo po parih:  $\dagger = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom LIFMIOR, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotretksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotretksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotretksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila LIFMIOR z metotretksatom,  $\dagger = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotretksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotretksat z zdravilom LIFMIOR.

Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotretksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotretksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom LIFMIOR pred monoterapijo z metotretksatom.

Qrta analiza je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotretksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo LIFMIOR ali metotretksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom LIFMIOR in monoterapijo z metotretksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila LIFMIOR (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Profil varnosti in

učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama. Enkratna injekcija zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg/ml je bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama po 25 mg/ml.

#### Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerki zdravila LIFMIOR po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

**Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa | Odstotek bolnikov  |                                             |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|
|                               | Placebo<br>n = 104 | Zdravilo<br>LIFMIOR <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                 |                    |                                             |
| 3. mesec                      | 15                 | 59 <sup>b</sup>                             |
| 6. mesec                      | 13                 | 50 <sup>b</sup>                             |
| <b>ACR 50</b>                 |                    |                                             |
| 3. mesec                      | 4                  | 38 <sup>b</sup>                             |
| 6. mesec                      | 4                  | 37 <sup>b</sup>                             |
| <b>ACR 70</b>                 |                    |                                             |
| 3. mesec                      | 0                  | 11 <sup>b</sup>                             |
| 6. mesec                      | 1                  | 9 <sup>c</sup>                              |
| <b>PsARC</b>                  |                    |                                             |
| 3. mesec                      | 31                 | 72 <sup>b</sup>                             |
| 6. mesec                      | 23                 | 70 <sup>b</sup>                             |

a: 25 mg zdravila LIFMIOR subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo LIFMIOR v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo LIFMIOR je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila LIFMIOR na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s polartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

#### Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto

| Čas       | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila LIFMIOR pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti pri režimu odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

#### Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom

Učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah. V tej študiji so primerjali uporabo 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom LIFMIOR. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenziteto jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečne 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placeba subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Prilagojeno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - Assessment in Ankylosing Spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila LIFMIOR prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                                |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo<br>LIFMIOR<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>                |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>                |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>                |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>                |
| ASAS 70                                                                                       |                    |                                |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>                |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>                |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>                |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                               |                    |                                |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo LIFMIOR proti placebu                                               |                    |                                |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

#### *Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merilo ASAS za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dva NSAID ali intoleranco zanj. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | LIFMIOR<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>          |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>          |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>          |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>          |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>          |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom LIFMIOR in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – Sacroiliac Joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo LIFMIOR od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli LIFMIOR, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali nobenih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

#### *Odrasli bolniki s psoriazo v plakih*

Uporaba zdravila LIFMIOR je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI  $< 50$  ali PGA [PGA - Physician Global Assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejel najmanj vsako od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitost zdravila LIFMIOR v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo LIFMIOR z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – Psoriasis Area and Severity Index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazo v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazijo v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob preseganju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo LIFMIOR so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila LIFMIOR. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

**Odzivi bolnikov s psoriazijo v študijah 2, 3 in 4**

|                                               | Študija 2          |                              |                              |                              |                              | Študija 3          |                              |                              | Študija 4         |                             |                             |
|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                               | Placebo<br>n = 166 | Zdravilo LIFMIOR             |                              |                              |                              | Placebo<br>n = 193 | Zdravilo LIFMIOR             |                              | Placebo<br>n = 46 | Zdravilo LIFMIOR            |                             |
|                                               |                    | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 162 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 162 | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 164 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 164 |                    | 25 mg<br>2x/teden<br>n = 196 | 50 mg<br>2x/teden<br>n = 196 |                   | 50 mg<br>1x/teden<br>n = 96 | 50 mg<br>1x/teden<br>n = 90 |
| Odziv (%)                                     | 12. teden          | 12. teden                    | 24. teden <sup>a</sup>       | 12. teden                    | 24. teden <sup>a</sup>       | 12. teden          | 12. teden                    | 12. teden                    | 12. teden         | 12. teden                   | 24. teden <sup>a</sup>      |
| PASI 50                                       | 14                 | 58*                          | 70                           | 74*                          | 77                           | 9                  | 64*                          | 77*                          | 9                 | 69*                         | 83                          |
| PASI 75                                       | 4                  | 34*                          | 44                           | 49*                          | 59                           | 3                  | 34*                          | 49*                          | 2                 | 38*                         | 71                          |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5                  | 54*                          | 39                           | 49*                          | 55                           | 4                  | 39*                          | 57*                          | 4                 | 39*                         | 64                          |

\* $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 6.

Med bolniki s psoriazijo v plakih, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov (PASI  $\geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriazije postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega izbruha bolezni in nobenih s psoriazijo povezanih resnih

neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila LIFMIOR po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo LIFMIOR brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu LIFMIOR*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 let), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 1 %.

V dolgoročni študiji psoraze, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrska populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom in aktivnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila LIFMIOR subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo LIFMIOR na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven izbruh bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov,

omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven izbruh bolezni je bil definiran kot  $\geq 30\%$  poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30\%$  izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravlilu LIFMIOR, doživelo ponoven izbruh bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejemali placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega izbruha bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravlilu LIFMIOR in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravlilu LIFMIOR, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejemali placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljškem študiju, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom LIFMIOR zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravlilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o pljučnih kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino se je z zdravilom LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z enteritisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinka prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila LIFMIOR po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazom v plakih*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazom v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10\%$  telesne površine (BSA – Body Surface Area), in PASI  $\geq 12$ ).

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejemali zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom.

## Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazio v plakih

|                                     | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg enkrat na<br>teden<br>(n = 106) | Placebo<br>(n = 105) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                               | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                               | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                               | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom LIFMIOR. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazio v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom LIFMIOR so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

#### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila LIFMIOR je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,55 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

#### Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

### Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila LIFMIOR pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

### Linearnost

Proportionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

#### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila LIFMIOR/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,5 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti zdravila LIFMIOR ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo LIFMIOR se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih niso opravili.

Zdravilo LIFMIOR ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2.000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1.000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo LIFMIOR ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
natrijev klorid  
L-argininijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).  
Ne zamrzujte.

Zdravilo LIFMIOR se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnice in vsebina**

Napolnjen injekcijski peresnik (MYCLIC), ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila LIFMIOR. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz prozornega stekla tipa I z iglo velikosti 27 iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom. Pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje posušen naravni kavčuk (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Ena škatla vsebuje 2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred injiciranjem je treba napolnjene injekcijske peresnike zdravila LIFMIOR za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 15 do 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Pri pogledu skozi okence za pregledovanje mora biti raztopina bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Izčrpana navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

LIFMIOR 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg etanercepta. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 10 mg/ml etanercepta

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary). Etanercept je dimer dimerne beljakovine, ustvarjen z genskim inženirstvom s spajanjem zunajcelične vezalne domene receptorja-2 za humani tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFR2/p75) in domene Fc humanega imunoglobulina IgG1. Domena Fc humanega IgG1 vsebuje "gibljivo mesto" (hinge) in področji CH<sub>2</sub> in CH<sub>3</sub>, ne pa tudi področja CH<sub>1</sub> IgG1. Etanercept vsebuje 934 aminokislin in ima navidežno molekularno maso približno 150 kilodaltonov. Specifična aktivnost etanercepta je  $1,7 \times 10^6$  enot/mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele barve. Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravila LIFMIOR niso preskušali pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem juvenilnega idiopatskega artritisa ali otroške psoriaze v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR, naj prejmejo opozorilno kartico za bolnika.

### Odmerjanje

#### *Posebne skupine bolnikov*

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter  
Prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Pediatrična populacija

10 mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih, ki potrebujejo odmerek 10 mg ali manj. Ena viala z zdravilom LIFMIOR 10 mg je namenjena za enkratno uporabo pri enem bolniku. Vsebinsko, ki po aplikaciji predpisanega odmerka morda ostane v viali, je treba zavreči.

#### *Juvenilni idiopatski artritis*

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso uvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporabljajo za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### *Otroška psoriza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne kažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila LIFMIOR se običajno ne uporabljajo za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

Zdravilo LIFMIOR se daje s subkutano injekcijo. Pred uporabo je treba LIFMIOR prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirati v 1 ml vehikla (glejte poglavje 6.6).

Dodajna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila LIFMIOR so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti v bolnikovi kartoteki jasno dokumentirana (ali navedena) lastniško ime in številka serije prejetega zdravila.

##### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

##### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim in/ali supresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunoinkompetentni.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne sme uvesti.

Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila LIFMIOR in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

##### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LIFMIOR priporočljivo posvetovanje z zdravnikom

specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila LIFMIOR bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom LIFMIOR prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

#### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate LIFMIOR uporabljati previdno.

#### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila LIFMIOR in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom LIFMIOR. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila LIFMIOR skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 in 4.8).

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila LIFMIOR so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim boleznem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom LIFMIOR zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektivnih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinijo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

#### Maligne in limfoproliferativne bolezni

##### *Čvrste hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče

izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

#### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom LIFMIOR, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- Non-Melanoma Skin Cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkelovih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazo.

#### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, ni na voljo. V dvojno slepi s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivaleentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila LIFMIOR. Klinični pomen tega ni znan.

#### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

#### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

#### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila LIFMIOR pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom LIFMIOR oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila LIFMIOR v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo LIFMIOR bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo LIFMIOR, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe zdravila LIFMIOR pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR ali placebom zaradi zmernega do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo LIFMIOR ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila LIFMIOR ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo LIFMIOR pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo LIFMIOR z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila LIFMIOR za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila LIFMIOR ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

## Pediatrična populacija

### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in uveitis pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o KVČB in uveitisu (glejte poglavje 4.8).

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom LIFMIOR ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila LIFMIOR in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila LIFMIOR zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo LIFMIOR, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom LIFMIOR ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom LIFMIOR in glukokortikoidi, salicinati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu (n = 370) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile

izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF (n = 164), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti (n = 425), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkim zdravilom (n = 3.497), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – Odds Ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom LIFMIOR. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 26 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila LIFMIOR, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

#### Dojenje

Etanercept se pri človeku po subkutani uporabi izloča v materino mleko. Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Ker se imunoglobulini, tako kot mnoga druga zdravila, lahko izločajo v mleko pri človeku, se je treba odločiti, ali bo med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR bolnica prenehala dojit ali pa bo med dojenjem prekinila zdravljenje s tem zdravilom, pri čemer je treba upoštevati tako korist dojenja za otroka kot korist zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

##### *Pediatrična populacija*

Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostosti podobni tistim pri odraslih (glejte spodaj, Neželeni učinki pri odraslih). Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila LIFMIOR pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo LIFMIOR prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Viri iz obdobja trženja so poročali o kronični vnetni črevesni bolezni in uveitisu pri bolnikih z JIA, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, vključno z zelo majhnim številom primerov, ki kažejo na ponoven pojav bolezni ob naslednjem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih  
V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### *Odrasla populacija*

Neželeni učinki pri odraslih

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogostejše, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo LIFMIOR, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ta vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila LIFMIOR so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj pri odraslih ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                               | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10                                                                | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100                                                                                       | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zelo redki<br>< 1/10.000 | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov)  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in<br>parazitske bolezni                                                    | okužba<br>(vključno z<br>okužbo zgornjih<br>dihal,<br>bronhitisom,<br>cistitisom in<br>okužbo kože)* |                                                                                             | resne okužbe<br>(vključno s<br>pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepso in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična okužba<br>(vključno z<br>invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi,<br>atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi okužbami<br>in okužbami z<br>bakterijo Legionella)*                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          | reaktivacija hepatitisa B,<br>listerija                                     |
| Benigne, maligne<br>in neopredeljene<br>novotvorbe<br>(vključno s cistami<br>in polipi) |                                                                                                      |                                                                                             | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte poglavje<br>4.4)                                                                      | maligni melanom<br>(glejte poglavje 4.4),<br>limfom, levkemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          | karcinom Merklvih<br>celic (glejte poglavje<br>4.4)                         |
| Bolezni krvi in<br>limfatičnega<br>sistema                                              |                                                                                                      |                                                                                             | trombocitopenija,<br>anemija,<br>levkopenija,<br>nevtropenija                                                            | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | aplastična<br>anemija*   | hematofagna<br>histiocitoza (sindrom<br>aktivacije makrofagov) <sup>†</sup> |
| Bolezni imunskega<br>sistema                                                            |                                                                                                      | alergijske reakcije<br>(glejte Bolezni<br>kože in podkožja),<br>nastanek<br>avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno<br>z vaskulitisom s<br>pozitivnimi<br>antinevtrofilnimi<br>citoplazemskimi<br>protitelesi)          | resne alergijske/<br>imunske reakcije<br>(vključno z<br>angioedemom in<br>bronhospazmom),<br>sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          | poslabšanje simptomov<br>dermatomiozitisa                                   |
| Bolezni živčevja                                                                        |                                                                                                      |                                                                                             |                                                                                                                          | demielinizirajoči<br>pojavi v CŽS, ki<br>kažejo na multiplo<br>sklerozo, ali<br>lokalizirana<br>demielinizirajoča<br>stanja, kot sta optični<br>nevritis in transverzni<br>mielitis (glejte<br>poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>periferne živčevja,<br>vključno z Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom, kronično<br>vnetno<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo in<br>multifokalno<br>motorično nevropatijo<br>(glejte poglavje 4.4),<br>epileptični napad |                          |                                                                             |
| Očesne bolezni                                                                          |                                                                                                      |                                                                                             | uveitis, skleritis                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                          |                                                                             |
| Srčne bolezni                                                                           |                                                                                                      |                                                                                             | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                              | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |                                                                             |

| Organski sistem                                                  | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                                                 | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1.000 do<br>< 1/100                                                                                                                                                         | Redki<br>≥ 1/10.000 do<br>< 1/1.000                                                                                                                 | Zelo redki<br>< 1/10.000             | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša in<br>mediastinalnega<br>prostora |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                            | intersticijska bolezen<br>pljuč (vključno s<br>pnevmonitisom in<br>pljučno fibrozo)*                                                                |                                      |                                                                            |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                      |                                                                                                                                        |                              | zvečane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                                      | avtoimunski<br>hepatitis*                                                                                                                           |                                      |                                                                            |
| Bolezni kože in<br>podkožja                                      |                                                                                                                                        | pruritus, izpuščaj           | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki<br>se začne na novo ali<br>se poslabša, in<br>pustularno,<br>predvsem na dlaneh<br>in podplatih),<br>urtikarija,<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-Johnsonov<br>sindrom, kožni<br>vaskulitis (vključno s<br>preobčutljivostnim<br>vaskulitisom),<br>multiformni eritem,<br>lihenoidne reakcije | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                            |
| Bolezni mišično-<br>skeletnega sistema<br>in vezivnega tkiva     |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                            | kožni eritematozni<br>lupus, subakutni<br>kožni eritematozni<br>lupus, lupus<br>podobni sindrom                                                     |                                      |                                                                            |
| Splošne težave in<br>spremembe na<br>mestu aplikacije            | reakcije na<br>mestu injiciranja<br>(vključno s<br>krvavitvijo,<br>podplutbami,<br>eritemom,<br>srbenjem,<br>bolečino in<br>oteklino)* | pireksija                    |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |                                      |                                                                            |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

†prosimo, glejte podpoglavje "Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom" zgoraj

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4.114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom LIFMIOR do približno 6 let, vključno s 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom LIFMIOR, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2.711 bolnikov s psoriaro v plakih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7.416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriarze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Reakcije na mestu injiciranja

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo LIFMIOR, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanih bolnikov s psoriazo v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

### Resne okužbe

V preskušanih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemale zdravilo LIFMIOR do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, metotreksatom ali kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom LIFMIOR, in tistimi, ki so prejemale placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila LIFMIOR so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom LIFMIOR lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepro.

V povezavi z zdravilom LIFMIOR so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15.402 bolnikih, ki so prejeli LIFMIOR, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravlilu LIFMIOR in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravlilu LIFMIOR in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravlilu LIFMIOR v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo LIFMIOR in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom LIFMIOR in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je pri hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

### *Avtoimunska hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

### Pediatrična populacija

Glejte Povzetek varnostnega profila zgoraj.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila LIFMIOR 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo LIFMIOR ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorja nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homodimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih, štirih študij pri odraslih z revmatoidnim artritisom in štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim

odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila LIFMIOR subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo LIFMIOR na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom LIFMIOR, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven izbruh bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven izbruh bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu LIFMIOR, doživelo ponoven izbruh bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega izbruha bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu LIFMIOR in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu LIFMIOR, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom LIFMIOR zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogostejše poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino se je z zdravilom LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom LIFMIOR. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinka prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila LIFMIOR po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriaro v plakih*

Učinkovitost zdravila LIFMIOR so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriaro v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – Body Surface Area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom LIFMIOR kot v skupini s placebom.

#### Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazo v plakih

|                                     | LIFMIOR<br>0,8 mg/kg enkrat na<br>teden<br>(n = 106) | Placebo<br>(n = 105) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                               | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                               | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                               | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo LIFMIOR v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom LIFMIOR. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR, v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazo v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom LIFMIOR so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

#### Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom

Učinkovitost zdravila LIFMIOR je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila LIFMIOR po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultati tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American College of Rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo LIFMIOR 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo LIFMIOR proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIFMIOR, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilo LIFMIOR se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo LIFMIOR so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (Health Assessment Questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh

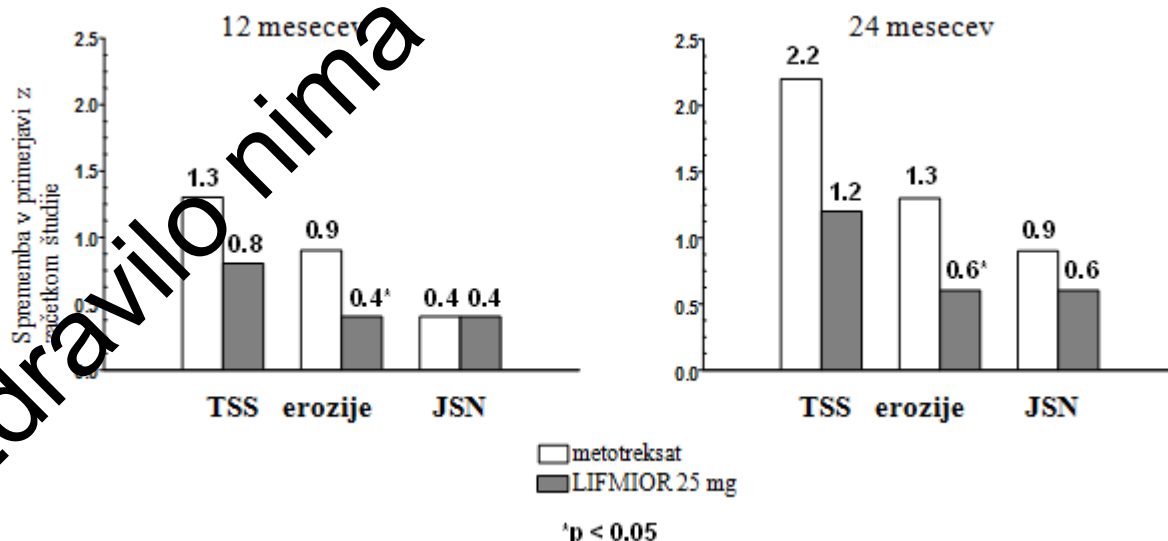
kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu LIFMIOR v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom LIFMIOR po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost zdravila LIFMIOR z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila LIFMIOR so bili dan subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila LIFMIOR, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila LIFMIOR so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila LIFMIOR je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila LIFMIOR niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila LIFMIOR z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom LIFMIOR (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom LIFMIOR in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od

6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – Disease Activity Score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo LIFMIOR<br>(n = 223) | zdravilo LIFMIOR +<br>metotreksat<br>(n = 221) |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                               |                                                |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                        | 74,5 % <sup>†,φ</sup>                          |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                        | 63,2 % <sup>†,φ</sup>                          |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                        | 39,8 % <sup>†,φ</sup>                          |
| <b>DAS</b>                      |                          |                               |                                                |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                           | 5,5                                            |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                           | 2,3 <sup>†,φ</sup>                             |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                          | 37 % <sup>†,φ</sup>                            |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                               |                                                |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                           | 1,8                                            |
| po 52 tednih                    | 1,1                      | 1,0                           | 0,8 <sup>†,φ</sup>                             |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 6 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Score) so povprečne vrednosti.

c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

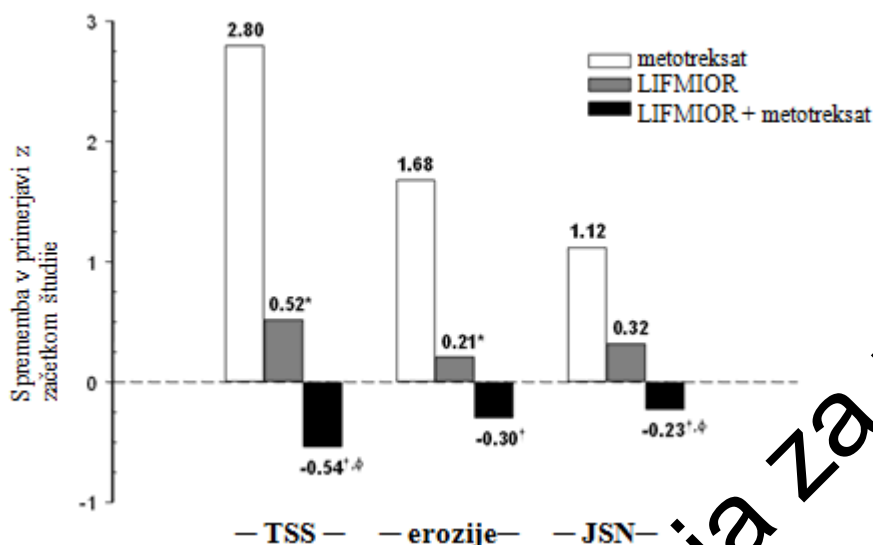
Vrednosti p za primerjavo po pari: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z metotreksatom in φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila

LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom LIFMIOR, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom LIFMIOR, metotreksatom in kombinacijo zdravila LIFMIOR in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila LIFMIOR z metotreksatom, † =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotreksat z metotreksatom, ‡ =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila LIFMIOR + metotreksat z zdravilom LIFMIOR.

Pomembne prednosti zdravila LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom LIFMIOR ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom LIFMIOR pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vsi bolniki, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo LIFMIOR v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupini, ki sta dobivali zdravilo LIFMIOR ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom LIFMIOR in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila LIFMIOR (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom LIFMIOR je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (niti inferiornosti) med obema shemama.

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila LIFMIOR je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI  $< 50$  ali PGA [PGA - Physician Global Assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj vsako od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila LIFMIOR v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazijo (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo LIFMIOR z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila LIFMIOR ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – Psoriasis Area and Severity Index; indeks površine in izrazitosti psorijeze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazijo v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila LIFMIOR ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazijo v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo LIFMIOR so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila LIFMIOR. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila LIFMIOR ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila LIFMIOR enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

**Odzivi bolnikov s psoriazijo v študijah 2, 3 in 4**

|                                               |           | Študija 2          |                        |                   |                        | Študija 3          |                   |                   | Študija 4         |                   |                        |
|-----------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|
|                                               |           | Zdravilo LIFMIOR   |                        |                   |                        | Zdravilo LIFMIOR   |                   |                   | Zdravilo LIFMIOR  |                   |                        |
|                                               |           | Placebo<br>n = 106 | 25 mg<br>2x/teden      | 50 mg<br>2x/teden |                        | Placebo<br>n = 193 | 25 mg<br>2x/teden | 50 mg<br>2x/teden | Placebo<br>n = 46 | 50 mg<br>1x/teden | 50 mg<br>1x/teden      |
| Odziv (%)                                     | 12. teden | n = 162            | n = 162                | n = 164           | n = 164                | n = 193            | n = 196           | n = 196           | n = 46            | n = 96            | n = 90                 |
|                                               | 12. teden | 12. teden          | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden         | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden          | 12. teden         | 12. teden         | 12. teden         | 12. teden         | 24. teden <sup>a</sup> |
| PASI 50                                       | 14        | 58*                | 70                     | 74*               | 77                     | 9                  | 64*               | 77*               | 9                 | 69*               | 83                     |
| PASI 75                                       | 4         | 34*                | 44                     | 49*               | 59                     | 3                  | 34*               | 49*               | 2                 | 38*               | 71                     |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5         | 34*                | 39                     | 49*               | 55                     | 4                  | 39*               | 57*               | 4                 | 39*               | 64                     |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

- a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila LIFMIOR dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.
- b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo LIFMIOR, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $\text{PASI} \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginitje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 meseci. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega izbruha bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom LIFMIOR pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila LIFMIOR po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom LIFMIOR (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (4 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo LIFMIOR brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varni, pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu LIFMIOR*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazo, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazo in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 let), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazo manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psoriaze, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila LIFMIOR/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšano očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriazom v plakih*

Bolniki z otroško psoriazom v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazom v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazom v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### Odrasli bolniki

#### *Absorpcija*

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovano je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila LIFMIOR je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml, površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6$  µg·h/ml. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom LIFMIOR v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale 466 µg·h/ml, pri uporabi zdravila LIFMIOR v odmerku 25 mg

dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

#### *Porazdelitev*

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je  $7,6 \text{ l}$ , volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je  $10,4 \text{ l}$ .

#### *Izločanje*

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno  $0,066 \text{ l/h}$ , nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša  $0,11 \text{ l/h}$ . Farmakokinetika zdravila LIFMIOR pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriarzo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

#### *Linearnost*

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti zdravila LIFMIOR ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo LIFMIOR se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih niso opravili.

Zdravilo LIFMIOR ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku  $2.000 \text{ mg/kg}$  ali enkratnem intravenskem odmerku  $1.000 \text{ mg/kg}$ . Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejele odmerek  $15 \text{ mg/kg}$  2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo LIFMIOR ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku  $25 \text{ mg}$ .

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

manitol (E421)

saharoza

trometamol

#### Vehikel

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Dokazali so, da je rekonstituirano zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 6 ur pri temperaturi do  $25^\circ\text{C}$ .

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo LIFMIOR se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla (4 ml, steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično zaporko (tipa "flip-off"). Zdravilu LIFMIOR je priložena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje vodo za injekcije. Brizge so steklene (steklo tipa I).

Ena škatla vsebuje 4 viala zdravila LIFMIOR, 4 napolnjene injekcijske brizge z vodo za injekcije, 4 injekcijske igle, 4 adapterje za vialo in 8 alkoholnih blazinic.

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

##### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo in subkutanim injiciranjem zdravilo LIFMIOR rekonstituirajte v 1 ml vode za injekcije. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blado rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene, to je normalno. Zdravila LIFMIOR ne smete uporabiti, če se ves prašek v viali ne raztopi v 10 minutah; v tem primeru to vialo zavržite in vzemite novo.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila LIFMIOR so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

### 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1165/001

### 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. februar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

#### 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVITOSTI IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

Boehringer Ingelheim Pharma KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Nemčija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irska

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Velika Britanija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDATI OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu zdravil.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred pričetkom trženja napolnjenega peresnika v vsaki državi članici s pristojnim organom v tej državi dogovoriti glede končnega izobraževalnega gradiva, sestavljenega iz informacij za predpisovalce glede pravilne in varne uporabe napolnjenega peresnika, ter opozorilne kartice za bolnika, ki jo morajo izročiti bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne sestavine:

- učni pripomoček za olajšanje poučevanja bolnikov o varni uporabi napolnjenega peresnika
- peresnik brez igle za prikaz uporabe
- gradivo z navodili za bolnike

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne sestavine za bolnike, ki se zdravijo z zdravilom LIFMIOR:

- tveganje za oportunistične okužbe in tuberkulozo
- tveganje za kongestivno srčno popuščanje

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI - EU/1/16/1165/002-004****1. IME ZDRAVILA**

LIFMIOR 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila LIFMIOR vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi v zdravilu LIFMIOR so:  
prašek: manitol, saharoza in trometamol;  
vehikel: voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

4 viale s praškom

4 napolnjene injekcijske brizge z 1 ml vehikla

4 igle iz nerjavečega jekla

4 adapterji za viale

8 alkoholnih blazinic

8 vial s praškom

8 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

8 igel iz nerjavečega jekla

8 adapterjev za viale

16 alkoholnih blazinic

24 vial s praškom

24 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

24 igel iz nerjavečega jekla

24 adapterjev za viale

48 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Po pripravi naj se raztopina zdravila LIFMIOR po možnosti uporabi takoj (v največ 6 urah).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOV, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

LIFMIOR 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE - EU/1/16/1165/002-004**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LIFMIOR 25 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI INJEKCIJSKE BRIZGE - EU/1/16/1165/002-004**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za LIFMIOR  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml vode za injekcije

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – (25 mg napolnjena injekcijska brizga) - EU/1/16/1165/005-007****1. IME ZDRAVILA**

LIFMIOR 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila LIFMIOR vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi v zdravilu LIFMIOR so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge  
4 alkoholne blazinice

8 napolnjenih injekcijskih brizg  
8 alkoholnih blazinic

24 napolnjenih injekcijskih brizg  
24 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:

Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

Injicirajte počasi, pod kotom 45 do 90 stopinj proti koži.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1165/005  
EU/1/16/1165/006  
EU/1/16/1165/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN PREDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

LIFMIOR 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE – (25 mg napolnjena injekcijska brizga) - EU/1/16/1165/005-007**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LIFMIOR 25 mg injekcija  
etanercept  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

25 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – (50 mg napolnjena injekcijska brizga) - EU/1/16/1165/008-010****1. IME ZDRAVILA**

LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila LIFMIOR vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi v zdravilu LIFMIOR so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2 napolnjeni injekcijski brizgi  
2 alkoholni blazinici

4 napolnjene injekcijske brizge  
4 alkoholne blazinice

12 napolnjenih injekcijskih brizg  
12 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:

Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

Injicirajte počasi, pod kotom 45 do 90 stopinj proti koži.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1165/008  
EU/1/16/1165/009  
EU/1/16/1165/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN PREDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

LIFMIOR 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI – (50 mg napolnjena injekcijska brizga)**  
- EU/1/16/1165/008-010

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LIFMIOR 50 mg injekcija  
etanercept  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – (50 mg napolnjeni injekcijski peresnik) - EU/1/16/1165/011-013****1. IME ZDRAVILA**

LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjeni injekcijski peresnik zdravila LIFMIOR vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi v zdravilu LIFMIOR so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC)

2 napolnjena injekcijska peresnika MYCLIC  
2 alkoholni blazinici

4 napolnjeni injekcijski peresniki MYCLIC  
4 alkoholne blazinice

12 napolnjenih injekcijskih peresnikov MYCLIC  
12 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:

Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJI) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

LIFMIOR 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU– (50 mg napolnjeni injekcijski peresnik) - EU/1/16/1165/011-013**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO (PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI - (za uporabo pri otrocih) - EU/1/16/1165/001****1. IME ZDRAVILA**

LIFMIOR 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila LIFMIOR vsebuje 10 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi v zdravilu LIFMIOR so:  
prašek: manitol, saharoza in trometamol;  
vehikel: voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

4 viala s praškom  
4 napolnjene injekcijske brizge z 1 ml vehikla  
4 igle iz nerjavečega jekla  
4 adapterji za viala  
8 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba.

10-mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih s predpisanim odmerkom 10 mg ali manj.  
Upoštevajte navodila zdravnika.

Ena viala je namenjena samo za aplikacijo enega odmerka enemu bolniku. Vsebino, ki po aplikaciji  
preostane, je treba zavreči.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Po pripravi naj se raztopina zdravila LIFMIOR po možnosti uporabi takoj (v največ 6 urah).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJI) ZA PROMET**

EU/1/16/1165/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJENJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

LIFMIOR 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE – (za uporabo pri otrocih) - EU/1/16/1165/001**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LIFMIOR 10 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI INJEKCIJSKE BRIZGE – (za uporabo pri otrocih) -**  
EU/1/16/1165/001

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za LIFMIOR  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml vode za injekcije

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### B. NAVODILO ZA UPORABO

## Navodilo za uporabo

### LIFMIOR 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje etanercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo (obe strani), ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavjih:

1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR
3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR (glejte drugo stran navodila)

#### 1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LIFMIOR je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (stari 18 let in več) se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondilartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo LIFMIOR običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja tudi samo. Zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo LIFMIOR izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo LIFMIOR upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo LIFMIOR se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR

### Ne uporabljajte zdravila LIFMIOR

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LIFMIOR se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom LIFMIOR spremljal glede prisotnosti okužb.

- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom LIFMIOR. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na opozorilni kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom LIFMIOR, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa

B, lahko zdravljenje z zdravilom LIFMIOR povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo LIFMIOR prenehati uporabljati.

- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila LIFMIOR.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo LIFMIOR, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo LIFMIOR, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila LIFMIOR ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo LIFMIOR ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaših jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila LIFMIOR potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Otroci in mladostniki

- **Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, meden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.
- **Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB):** Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA), ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih KVČB. Povejte zdravniku, če se pri otroku pojavijo krči v trebuhu in bolečine, driska, hujšanje ali kri v blatu.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila LIFMIOR običajno ne sme uporabljati.

#### Druga zdravila in zdravilo LIFMIOR

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda

začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila LIFMIOR vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo LIFMIOR, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila LIFMIOR ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Pomembno je, da o uporabi zdravila LIFMIOR med nosečnostjo obvestite dojenčkovega zdravnika in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje 2 "Cepljenja").

Zdravilo LIFMIOR prehaja v materino mleko, zato bolnice med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ne smejo dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo LIFMIOR vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila LIFMIOR premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila LIFMIOR.

Psoriaza v plâkih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo LIFMIOR in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

## Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

Običajni odmerek zdravila LIFMIOR za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila LIFMIOR na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehate uporabljati to zdravilo.

## Način in pot uporabe

Zdravilo LIFMIOR se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo LIFMIOR se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez nje.

Prašek morate pred uporabo raztopiti. **Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila LIFMIOR so v poglavju 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".** Raztopine zdravila LIFMIOR ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo LIFMIOR.

## Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

## Če ste si pozabili injicirati zdravilo LIFMIOR

Če ste na predvideni odmerek zdravila LIFMIOR pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## Če ste prenehali uporabljati zdravilo LIFMIOR

Po prenehanju uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila LIFMIOR ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo LIFMIOR, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v prsih ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročina, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila LIFMIOR so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino). Reakcije na mestu injiciranja (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša). Pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu predhodnega injiciranja.

- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).

- **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste).
- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasno); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki jo spremlja kožni izpuščaj).

#### Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred pripravo raztopine zdravila LIFMIOR lahko zdravilo LIFMIOR shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila LIFMIOR iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo LIFMIOR zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Priporočljivo je, da pripravljeno raztopino zdravila LIFMIOR nemudoma uporabite. Raztopina je uporabna največ 6 ur, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kep, kosmičev ali delcev.

Raztopino zdravila LIFMIOR, ki je v 6 urah po pripravi niste injicirali, previdno zavrzite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo LIFMIOR

Učinkovina zdravila LIFMIOR je etanercept. Ena viala zdravila LIFMIOR 25 mg vsebuje 25 mg etanercepta.

Pomožne snovi so:

prašek: manitol (E421), saharoza in trometamol;

vehikel: voda za injekcije.

### Izgled zdravila LIFMIOR in vsebina pakiranja

Zdravilo LIFMIOR 25 mg je na voljo v obliki belega praška in vehikla za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Eno pakiranje vsebuje 4, 8 ali 24 enodmernih vial, 4, 8 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg z vodo za injekcije, 4, 8 ali 24 igel, 4, 8 ali 24 adapterjev za viala in 8, 16 ali 48 alkoholnih blazinic. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Izdelovalec:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Velika Britanija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 531 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

#### Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

#### 7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

- a. Uvod
- b. Priprava na injiciranje
- c. Priprava odmerka zdravila LIFMIOR za injiciranje
- d. Dodajanje vehikla
- e. Jemanje raztopine zdravila LIFMIOR iz vialo
- f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo
- g. Izbira mesta injiciranja
- h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR
- i. Odstranjevanje odpadkov

##### a. Uvod

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila LIFMIOR. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki samoinjiciranja ali dajanja injekcij otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila LIFMIOR.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

##### b. Priprava na injiciranje

- Temeljito si umijte roke.
  - Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
- Podstavek z zdravilom mora vsebovati vse spodaj navedene pripomočke (če jih ne, ne uporabite zdravila in se posvetujte s farmacevtom). Vedno uporabljajte le našteje pripomočke. **NE** uporabljajte drugih brizg.

*1 viala zdravila LIFMIOR*

*1 napolnjena injekcijska brizga z bistro, brezbarvno tekočino (vodo za injekcije)*

*1 igla*

*1 adapter za vialo*

*2 alkoholni blazinici*

- Preverite rok uporabnosti na nalepki vialo in brizge. Po preteku označenega meseca in leta ju ne smete uporabiti.

c. **Priprava odmerka zdravila LIFMIOR za injiciranje**

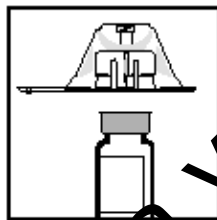
- S podstavka vzemite vso vsebino.
- Z viala zdravila LIFMIOR odstranite plastično zaporko (glejte sliko 1). Z vrha viala **NE** odstranjujte sivega gumijastega zamaška niti aluminijastega obročka.

Slika 1

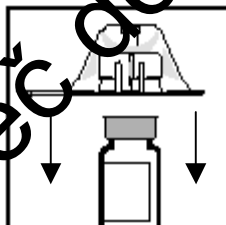


- Z novo alkoholno blazinico očistite sivi gumijasti zamašek na viali. Po čiščenju se ga ne smete več dotikati z rokami; pazite tudi, da se z njim ne dotaknete drugih površin.
- Vialo postavite pokonci na ravno, čisto površino.
- Odstranite papirnato prevleko embalaže, v kateri je adapter za vialo.
- Adapter viala pustite v plastični embalaži in ga položite na vrh viala zdravila LIFMIOR tako, da bo konica adapterja viala poravnana z dvignjenim delom zamaška na viali (glejte sliko 2).
- Na ravni površini z eno roko čvrsto primite vialo. Z drugo roko **MOŽNO** pritisnite embalažo z adapterjem **NARAVNOST NAVZDOL**, dokler ne začutite, da je konica adapterja predrla gumijasti zamašek viala in **OBČUTITE TER SLIŠITE** odzvoje **ADAPTER NAMEŠČEN** (glejte sliko 3). Adapterja **NE POTISKAJTE** pod kotom (glejte sliko 4). Pomembno je, da konica adapterja v celoti preдре gumijasti zamašek viala.

Slika 2

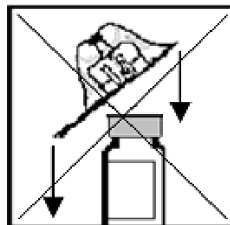


Slika 3



**PRAVILNO**

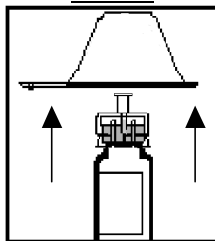
Slika 4



**NEPRAVILNO**

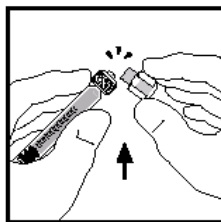
- Z eno roko še vedno držite vialo, z drugo pa odstranite plastično embalažo z adapterja (glejte sliko 5).

Slika 5



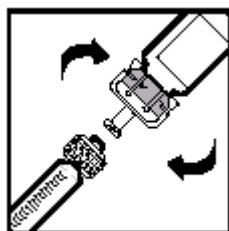
- S konice injekcijske brizge odstranite zaščitni pokrovček, tako da prelomite belo kapico na perforiranem delu. To naredite tako, da držite omot in z drugo roko sukate belo kapico gor in dol, dokler se ne prelomi (glejte sliko 6). **NE odstranjujte belega omota, ki ostane na brizgi.**

Slika 6



- Če je zaščitni pokrovček že prelomljen na perforiranem delu, injekcijske brizge ne smete uporabiti. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.
- Z držanjem steklenega dela brizge (ne belega omota) v eni roki in adapterja vial (ne same vial) v drugi brizgo spojite z adapterjem tako, da vstavite njeno konico v odprtino na adapterju in jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).

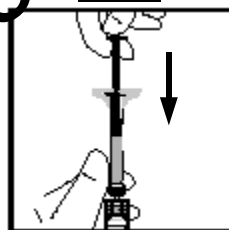
Slika 7



#### d. Dodajanje vehikla

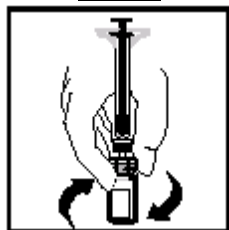
- Medtem ko držite vialo pokonci na ravni površini, potiskajte bat brizge **ZELO POČASI**, dokler ni ves vehikel v viali. Tako boste zmanjšali penjenje raztopine (nastajanje mehurčkov) (glejte sliko 8).
- Ko je vehikel dodan zdravilu LIFMIOR, se lahko zgodi, da se bat brizge sam pomakne navzgor. Do tega pride zaradi zračnega pritiska, to naj vas ne skrbi.

Slika 8



- Medtem ko je brizga še vedno v viali, nekajkrat nežno krožno zavrtite vialo, da se prašek raztopi (glejte sliko 9). **NE** stresajte vial. Počakajte, da se ves prašek raztopi (običajno v manj kot 10 minutah). Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene - to je normalno. **NE** uporabite zdravila LIFMIOR, če se ves prašek v viali ni raztopil v 10 minutah. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.

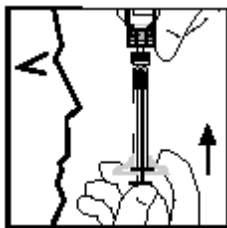
Slika 9



**e. Jemanje raztopine zdravila LIFMIOR iz vial**

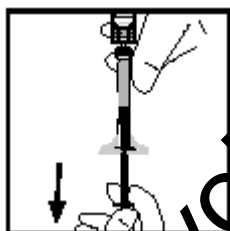
- Ko je brizga še vedno pritrjena na vialo in adapter, primite vialo obrnjeno na glavo, približno v višini oči. Bat brizge potisnite do konca v brizgo (glejte sliko 10).

Slika 10



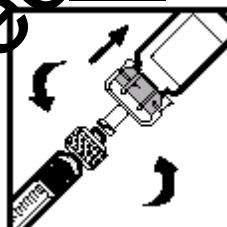
- Nato počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete raztopino v brizgo (glejte sliko 11). Za odraslega bolnika izvlecite celotni volumen raztopine, za otroka pa le toliko, kot je določil njegov zdravnik. Po tem, ko ste potegnili zdravilo LIFMIOR iz vial, je možno, da je v brizgo prišlo tudi nekaj zraka. To naj vas ne skrbi, ker ga boste kasneje odstranili.

Slika 11



- Vialo še vedno držite zasukanano na glavo in odvijte brizgo iz adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer urnega kazalca (glejte sliko 12).

Slika 12



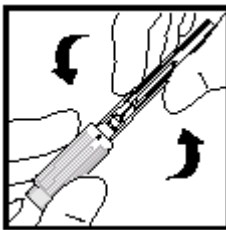
- Napolnjeno injekcijsko brizgo položite na čisto in ravno površino. Pazite, da se konica ničesar ne dotika. Pazite, da ne pritisnete na bat brizge.

*(Opozorilo: Tudi če ste postopek izvedli pravilno, lahko v viali ostane malo tekočine. To je normalno.)*

**f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo**

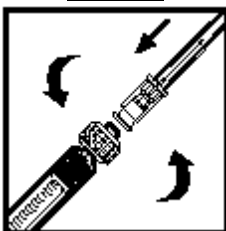
- Igla se nahaja v plastični embalaži, da ostane sterilna.
- Plastično embalažo odprete tako, da z eno roko primete za krajši, širši del. Z drugo roko pa primete za daljši del embalaže.
- Plombo prelomite tako, da upognete daljši del brizge navzdol in nato navzgor, dokler se ne prelomi (glejte sliko 13).

Slika 13



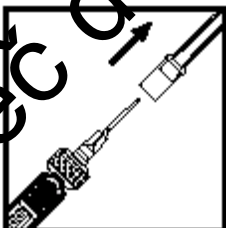
- Po prelomu plombe odstranite krajši, širši del plastične embalaže.
- Igla bo ostala v daljšem delu embalaže.
- Medtem ko držite iglo z neodstranjenim delom embalaže v eni roki, z drugo roko primite brizgo ter vstavite konico brizge v odprtino igle.
- Iglo pritrdite tako, da jo zavrtite v smer urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 14).

Slika 14



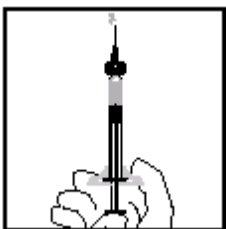
- S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in pri tem pazite, da se s prsti ne dotaknete igle in da se z iglo ne dotaknete ničesar (glejte sliko 15). Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrijete ali zavihate, da ne poškodujete igle.

Slika 15



- Brizgo obrnite navzgor in odstranite zrak iz nje tako, da počasi pritiskate na bat, dokler ni odstranjen ves zrak (glejte sliko 16).

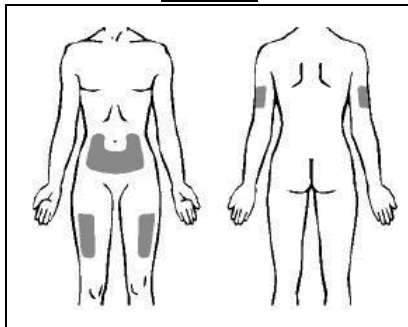
Slika 16



#### **g. Izbira mesta injiciranja**

- Za injiciranje zdravila LIFMIOR so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 17). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.

Slika 17

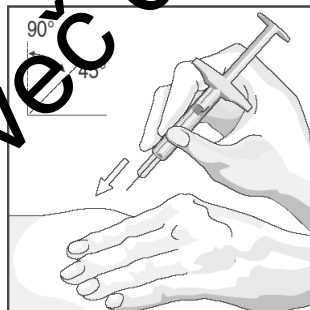


- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. **NE** injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
- Če imate vi ali otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

#### **h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR**

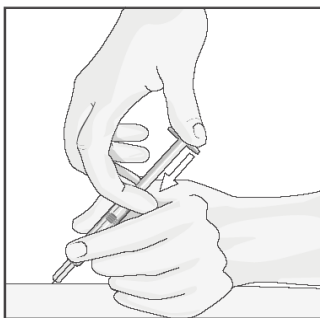
- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo LIFMIOR, s krožnim gibanjem obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
- Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
- S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 18). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vaš otroka najustrežnejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 18



- Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 19).

Slika 19



- Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo.

- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite blazinico iz vate. Lahko pride do rahle krvavitve. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Na mesto injiciranja lahko tudi nalepite obliž.

**i. Odstranjevanje odpadkov**

- Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Uporabljeno iglo in brizgi odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo LIFMIOR.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### LIFMIOR 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi etanercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo (obe strani), ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR
3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR (glejte drugo stran navodila)

#### **1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo LIFMIOR je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (stari 18 let in več) se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondilartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo LIFMIOR običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja tudi samo. Zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo LIFMIOR izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo LIFMIOR upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo LIFMIOR se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR

### Ne uporabljajte zdravila LIFMIOR

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerekoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LIFMIOR se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom LIFMIOR spremljal glede prisotnosti okužb.

**Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom LIFMIOR. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na opozorilni kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom LIFMIOR, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom LIFMIOR povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo LIFMIOR prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo ali optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila LIFMIOR.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo LIFMIOR, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo LIFMIOR, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo LIFMIOR dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila LIFMIOR posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravilo LIFMIOR ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo LIFMIOR ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila LIFMIOR potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Otroci in mladostniki

- **Cepljenje:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.
- **Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB):** Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA), ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih KVČB. Povejte zdravniku, če se pri otroku pojavijo krči v trebuhu in bolečine, driska, hujšanje ali kri v blatu.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriarzo, mlajših od 6 let, se zdravila LIFMIOR običajno ne sme uporabljati.

## **Druga zdravila in zdravilo LIFMIOR**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila LIFMIOR vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo LIFMIOR, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR, v primerjavi z materami, ki niso prejele zdravila LIFMIOR ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Pomembno je, da o uporabi zdravila LIFMIOR med nosečnostjo obvestite dojenčkovega zdravnika in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje 2 "Cepljenja").

Zdravilo LIFMIOR prehaja v materino mleko, zato bolnike med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ne smejo dojiti.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo LIFMIOR vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila LIFMIOR premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Napolnjena injekcijska brizga je na voljo v jakostih 25 mg in 50 mg.

### **Odrasli pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Rytmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila LIFMIOR.

### Psoriarza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo LIFMIOR in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila LIFMIOR (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila LIFMIOR za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila LIFMIOR na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo LIFMIOR se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo LIFMIOR se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

**Podrobna navodila o injiciranju zdravila LIFMIOR so v poglavju 7 "Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR".** Raztopine zdravila LIFMIOR ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo LIFMIOR.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prevečkrat), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili injicirati zdravilo LIFMIOR**

Če ste na predvideni odmerek zdravila LIFMIOR pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo LIFMIOR**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila LIFMIOR ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravnijo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo LIFMIOR, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

##### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunske reakcije** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaspanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplota kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila LIFMIOR so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);  
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino). Reakcije na mestu injiciranja (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša). Pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu predhodnega injiciranja.

- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in riskajocim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabeledostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podobni sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):  
karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabeledost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

#### Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim v poglavju 4.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko brizgo vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila LIFMIOR v brizgi segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Pred pripravo raztopine zdravila LIFMIOR lahko zdravilo LIFMIOR shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila LIFMIOR iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo LIFMIOR zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do bledorumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo LIFMIOR. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Tak ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo LIFMIOR

#### 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Učinkovina zdravila LIFMIOR je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine, ki vsebuje 25 mg etanercepta.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Učinkovina zdravila LIFMIOR je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,0 ml raztopine, ki vsebuje 50 mg etanercepta.

Pomožne snovi so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila LIFMIOR in vsebina pakiranja

#### 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo LIFMIOR je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje (raztopino za injiciranje). Eno pakiranje vsebuje 4, 8 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg in 4, 8 ali 24 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo LIFMIOR je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje (raztopino za injiciranje). Eno pakiranje vsebuje 2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih brizg in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

### Izdelovalec:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Velika Britanija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 7700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Pfizer 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 4332

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

**7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR**

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

**Uvod**

**Korak 1: Priprava na injiciranje**

**Korak 2: Izbira mesta injiciranja**

**Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR**

**Korak 4: Odstranjevanje odpadkov**

**Uvod**

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila LIFMIOR. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki samoinjiciranja ali dajanja injekcij otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila LIFMIOR.

Raztopine zdravila LIFMIOR pred uporabo ne smete mešati z drugimi zdravili.

**Korak 1: Priprava na injiciranje**

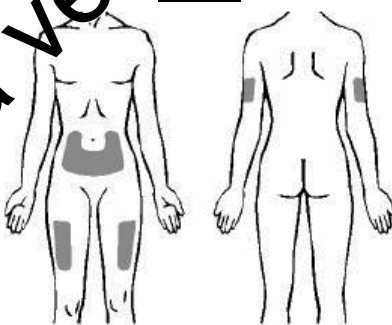
1. Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.

- Škatlo z napolnjenimi injekcijskimi brizgami zdravila LIFMIOR vzemite iz hladilnika in jo odložite na ravno delovno površino. Potegnite papirnato plast z vrha in strani pretisnega omota, tako da začnete v enem od zgornjih kotov. Iz škatle vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno alkoholno blazinico ter ju položite na delovno površino. Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila LIFMIOR ne smete tresti. Papirnato plast pretisnega omota prepognite nazaj in odložite škatlo s preostalimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami nazaj v hladilnik. Glede shranjevanja zdravila LIFMIOR glejte poglavje 5. Če imate glede shranjevanja kakršnokoli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Počakajte 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila LIFMIOR v brizgi segreje na sobno temperaturo.** Med tem časom **NE** odstranjujte pokrovčka z igle. Če počakate, da bo raztopina dosegla sobno temperaturo, bo injekcija za vas manj neprijetna. Zdravila LIFMIOR ne segrevajte na noben drug način (npr. ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali topli vodi).
- Pripravite si še druge stvari, ki jih boste potrebovali pri injiciranju, to sta alkoholna blazinica iz škatle z zdravilom LIFMIOR in kosček vate ali gaze.
- Umijte si roke z milom in s toplo vodo.
- Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali svetlo naj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo LIFMIOR. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo mislu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

## Korak 2: Izbira mesta injiciranja

- Za injiciranje napolnjene injekcijske brizge zdravila LIFMIOR so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 1). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.

Slika 1



- Va vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. Ne injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
- Če imate vi ali otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

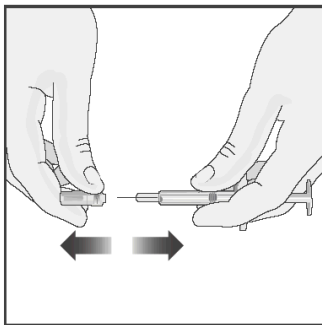
## Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR

- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo LIFMIOR, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.

2. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite v roke. S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge (glejte sliko 2). **Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivate ali zavihate, da ne poškodujete igle.**

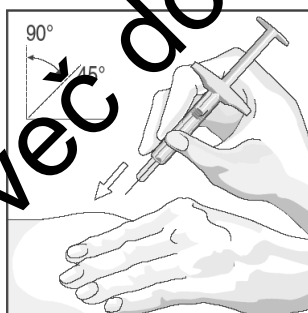
Ko odstranite pokrovček igle, lahko na konici igle opazite kapljico tekočine, kar je normalno. Igle se ne dotikajte in pazite, da ne pride v stik z ničemer. Bata brizge se ne dotikajte, pazite, da z njim kam ne zadenete. V tem primeru lahko pride do uhajanja tekočine iz brizge.

Slika 2



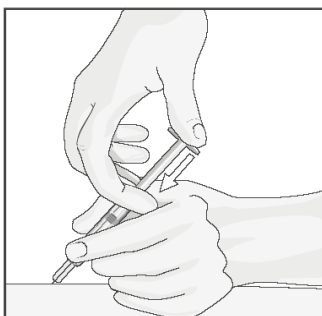
3. Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
4. S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 3). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vas ali otroka najustrežnejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 3



5. Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 4).

Slika 4



6. Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo. Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša krvavitev. Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete

kos vate ali gazo. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Če je treba, lahko mesto injiciranja prekrijete z obližem.

#### **Korak 4: Odstranjevanje odpadkov**

- Napolnjena injekcijska brizga je namenjena le za enkratno uporabo. Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Na iglo **NIKOLI** ponovno ne nameščajte pokrovčka. Uporabljeno iglo in brizgo odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo LIFMIOR.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### LIFMIOR 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku etanercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo (obe strani), ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavjih:

1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR
3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR (glejte drugo stran navodila)

#### **1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo LIFMIOR je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondilartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo LIFMIOR običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo LIFMIOR lahko uporablja tudi samo. Zdravilo LIFMIOR samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo LIFMIOR izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo LIFMIOR upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo LIFMIOR se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR

### Ne uporabljajte zdravila LIFMIOR

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerekoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LIFMIOR se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom LIFMIOR spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom LIFMIOR. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na opozorilni kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom LIFMIOR, mora zdravnik opraviti test

prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom LIFMIOR povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo LIFMIOR prenehati uporabljati.

- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila LIFMIOR.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo LIFMIOR, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo LIFMIOR, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle peresnika MYCLOC je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo LIFMIOR dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila LIFMIOR posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila LIFMIOR ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo LIFMIOR ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila LIFMIOR potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerikoli cepivo.

- **Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB):** Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA), ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih KVČB. Povejte zdravniku, če se pri otroku pojavijo krči v trebuhu in bolečine, driska, hujšanje ali kri v blatu.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila LIFMIOR običajno ne sme uporabljati.

## **Druga zdravila in zdravilo LIFMIOR**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila LIFMIOR vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo LIFMIOR, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila LIFMIOR ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Pomembno je, da o uporabi zdravila LIFMIOR med nosečnostjo obvestite dojenčkovega zdravnika in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje 2 "Cepljenja").

Zdravilo LIFMIOR prehaja v materino mleko, zato bolnike med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ne smejo dojiti.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo LIFMIOR vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila LIFMIOR premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Predpisali so vam zdravilo LIFMIOR v jakosti 50 mg. Za 25 mg odmerek je na voljo zdravilo LIFMIOR jakosti 25 mg.

### **Omejitev uporabe pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila LIFMIOR.

### Psoriza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo LIFMIOR in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila LIFMIOR (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila LIFMIOR za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila LIFMIOR na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo LIFMIOR se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo LIFMIOR se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

**Podrobna navodila o injiciranju zdravila LIFMIOR so v poglavju 7 “Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR”. Raztopine zdravila LIFMIOR ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.**

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo LIFMIOR.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepegosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili injicirati zdravilo LIFMIOR**

Če ste na predvideni odmerek zdravila LIFMIOR pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo LIFMIOR**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila LIFMIOR ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo LIFMIOR, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

##### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunske reakcije** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaspanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila LIFMIOR so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);  
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino). Reakcije na mestu injiciranja (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša). Pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu predhodnega injiciranja.

- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbiyo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in riskanjem dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podobni sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):  
karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

#### Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim v poglavju 4.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in na napolnjenem injekcijskem peresniku MYCLIC poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeni peresnik vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila LIFMIOR v peresniku segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Pred pripravo raztopine zdravila LIFMIOR lahko zdravilo LIFMIOR shranjujete izven hladilnika na temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila LIFMIOR iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo LIFMIOR zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma bledo rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo LIFMIOR. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Tak ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo LIFMIOR

Učinkovina zdravila LIFMIOR je etanercept. En napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje 50 mg etanercepta.

Pomožne snovi so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila LIFMIOR in vsebina pakiranja

Zdravilo LIFMIOR je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC) (raztopina za injiciranje). Injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma bledo rjavo raztopino za injiciranje. Eno pakiranje vsebuje 2, 4 ali 12 injekcijskih peresnikov in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Ime in dovoljenje za promet z zdravilom in izdelovalec

#### Ime in dovoljenje za promet z zdravilom:

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

#### Izdelovalec:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgija

Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 01 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 67035775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

**7. Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR**

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

**Uvod**

**Korak 1: Priprava na injiciranje zdravila LIFMIOR**

**Korak 2: Izbira mesta injiciranja**

**Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR**

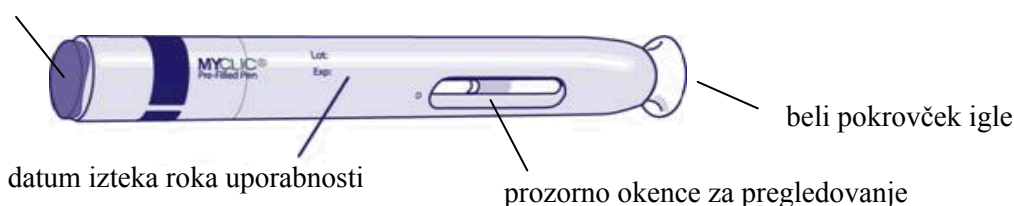
**Korak 4: Odstranjanje uporabljenega peresnika MYCLIC**

**Uvod**

V tem navodilu je opisana uporaba injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila LIFMIOR. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila, kako si injicirate zdravilo LIFMIOR. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba pravilno uporabljati peresnik MYCLIC, ne poskušajte injicirati zdravila. Če imate vprašanja o tem, kako injicirati, prosite za pomoč zdravnika ali medicinsko sestro.

Slika 1Napolnjeni peresnik MYCLIC

zeleni aktivacijski gumb



## Korak 1: Priprava na injiciranje zdravila LIFMIOR

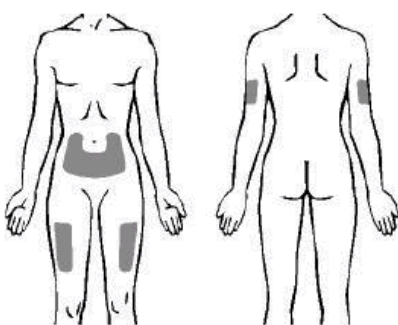
1. Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
2. Zberite predmete, ki jih boste potrebovali za injekcijo, in jih položite na izbrano površino:
  - a. En napolnjen peresnik MYCLIC in eno alkoholno blazinico (vzemite ju iz škatle s peresniki, ki jo hranite v hladilniku). Peresnika ne stresajte.
  - b. Eno vato ali gazo.
3. **Preverite datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto) na peresniku.** Če je datum že potekel, peresnika ne uporabljajte in se posvetujte s farmacevtom.
4. Preglejte raztopino v peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do bledo rumena oziroma bledo rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo LIFMIOR. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.
5. **Počakajte 15 do 30 minut**, da se raztopina zdravila LIFMIOR v peresniku segreje na sobno temperaturo, **beli pokrovček igle naj medtem ostane na mestu.** Če počakate, da bo raztopina dosegla sobno temperaturo, bo injekcija za vas manj neprijetna. Ne segrevajte na noben drug način. **Peresnik naj bo vedno nedosegljiv otrokom.**

Medtem ko čakate, da bo raztopina v peresniku dosegla sobno temperaturo, preberite korak 2 (spodaj) in izberite mesto injiciranja.

## Korak 2: Izbira mesta injiciranja (glejte sliko 2)

1. Priporočeno mesto injiciranja je sredina sprednjega dela stegen. Če vam je ljubše, lahko uporabite tudi predel trebuha, vendar izberite mesto, ki je vsaj 5 cm oddaljeno od popka. Če vam daje injekcijo nekdo drug, lahko uporabi tudi zunanji predel nadlakti.

Slika 2



2. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm stran od mesta prejšnje injekcije. Ne injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana ali trda. Izogibajte se območij z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
3. Če imate luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja kože.

### Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR

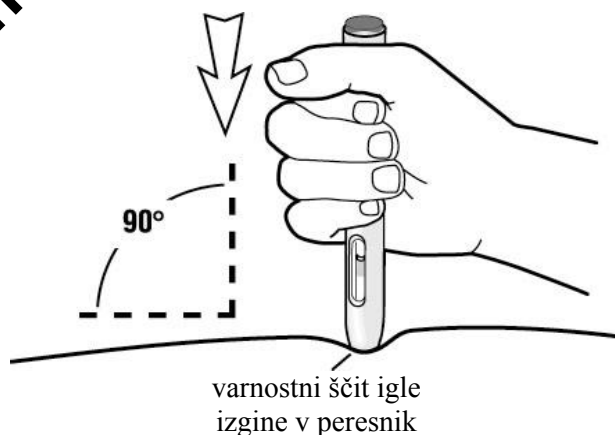
1. Po tem, ko počakate približno 15-30 minut, da se raztopina v peresniku segreje na sobno temperaturo, si umijte roke z milom in vodo.
2. Mesto injiciranja s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico in pustite, da se posuši. Nato se tega predela ne dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
3. Peresnik vzemite v roke in odstranite beli pokrovček igle, tako da ga potegnete naravnost proč (glejte sliko 3). Da ne bi poškodovali igle v peresniku, ne upogibajte belega pokrovčka igle, medtem ko ga odstranjujete, in ga ne natikajte več nazaj, potem ko je bil odstranjen. Po odstranitvi pokrovčka igle boste videli vijolični varnostni ščit igle, ki sega nekoliko čez konec peresnika. Igla bo ostala zaščitena v peresniku, dokler ne boste peresnika aktivirali. Peresnika ne uporabljajte, če vam pade na tla, ko pokrovček igle ni nameščen.

Slika 3



4. Injiciranje utegne biti enostavnejše in manj neprijetno, če boste okoli mesta injiciranja s prsto roko narahlo stisnili kožo s palcem in kazalcem.
5. Peresnik držite pod pravim kotom (90°) na mesto injiciranja. **Pritisnite odprti konec peresnika čvrsto navzdol proti koži**, da varnostni ščit igle ne bo več viden. Vidna bo rahla vdrtina v koži (glejte sliko 4). Peresnik lahko aktivirate samo, ko je varnostni ščit v celoti potisnjen v peresnik.

Slika 4

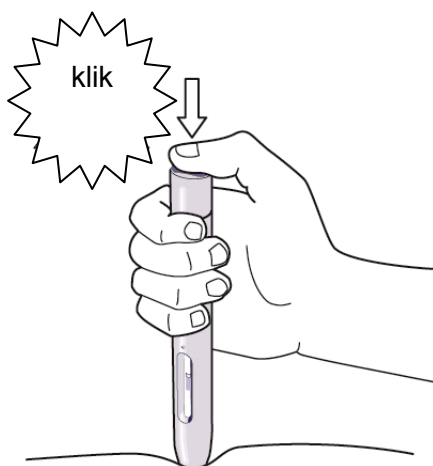


6. Medtem ko peresnik **čvrsto** pritiskate ob kožo in s tem zagotovite, da je varnostni ščit v celoti skrit v peresniku, s palcem **pritisnite sredino zelenega gumba** na vrhu peresnika, da se prične injiciranje (glejte sliko 5). Ob pritisku sredine gumba boste slišali klik. **Peresnik še naprej čvrsto pritiskajte ob kožo, dokler ne zaslišite drugega klika ali do 10 sekund po prvem kliku**

(kar se zgodi prej).

Opozorilo – Če ne morete začeti injiciranja, kakor je opisano, peresnik močneje pritisnite ob kožo in nato znova pritisnite zeleni gumb.

Slika 5

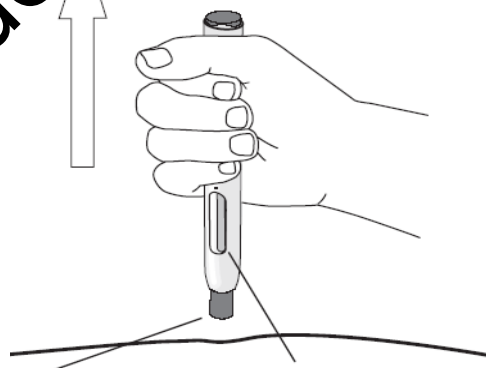


7. Ko zaslišite drugi klik (ali, če ne zaslišite drugega klika, ko bo minilo 10 sekund), bo injiciranje končano (glejte sliko 6). Sedaj lahko peresnik umaknete s kože (glejte sliko 7). Ko peresnik umaknete, se bo vijolični varnostni ščit igle avtomatično podaljšal in pokril iglo.

Slika 6



Slika 7



Vijolični varnostni ščit igle se podaljša in prekrije iglo.

Okence za pregledovanje se obarva vijolično.

8. Okence za pregledovanje sedaj postane povsem vijolično, kar potrjuje, da je bil odmerek injiciran pravilno (glejte sliko 8). Če okence ni povsem vijolično, za pomoč prosite medicinsko sestro ali farmacevta, saj peresnik raztopine zdravila LIFMIOR morda ni injiciral v celoti. Ne poskušajte ponovno uporabiti peresnika in ne poskušajte uporabiti drugega peresnika brez dovoljenja medicinske sestre ali farmacevta.

Slika 8



9. Če na mestu injiciranja opazite kapljo krvi, na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite vato ali gazo. Mesta injiciranja ne masirajte.

#### **Korak 4: Odstranjevanje uporabljenega peresnika MYCLIC**

- Peresnik je namenjen le za enkratno uporabo – nikoli ga ne smete ponovno uporabiti. Rabljeni peresnik odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta. Na peresnik ne poskušajte znova namestiti pokrovčka.

**Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo LIFMIOR.**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### LIFMIOR 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih etanercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo (obe strani), ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavjih:

1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR
3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR (glejte drugo stran navodila)

#### **1. Kaj je zdravilo LIFMIOR in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo LIFMIOR je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Zdravilo LIFMIOR se predpisuje za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LIFMIOR

### Ne uporabljajte zdravila LIFMIOR

- če je otrok, za katerega skrbite, alergičen na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- če ima otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če ima otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LIFMIOR se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo LIFMIOR in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri otroku pojavi nova okužba ali če je pri otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če ima otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kako drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom LIFMIOR spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom LIFMIOR. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na opozorilni kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če je vaš otrok kdaj imel tuberkulozo ali bil v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Povejte zdravniku, če ima ali je vaš otrok kdaj imel hepatitis B. Preden se bo vaš otrok začel zdraviti z zdravilom LIFMIOR, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom LIFMIOR povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo LIFMIOR prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če ima vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom LIFMIOR za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom LIFMIOR morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če ima otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom LIFMIOR.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila LIFMIOR.

- **Rak:** Preden bo vaš otrok prejel zdravilo LIFMIOR, povejte zdravniku, če ima ali je vaš otrok imel limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka.  
Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.  
Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo LIFMIOR, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.  
Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo LIFMIOR, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.  
Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo LIFMIOR, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če je bil otrok med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR izpostavljen noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila LIFMIOR ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če ima otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo LIFMIOR ni priporočljivo za zdravljenje rečne vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če ima otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če ima otrok sladkorno bolezen ali če jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da bo otrok med jemanjem zdravila LIFMIOR potreboval manj zdravila za sladkorno bolezen.

#### Otroci in mladostniki

- **Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom LIFMIOR opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerikoli cepivo.
- **Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB):** Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA), ki so se zdravili z zdravilom LIFMIOR, so poročali o primerih KVČB. Povejte zdravniku, če se pri otroku pojavijo krvavi trebuhu in bolečine, driska, hujšanje ali kri v blatu.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila LIFMIOR običajno ne sme uporabljati.

#### Druga zdravila in zdravilo LIFMIOR

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila LIFMIOR vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo kofevino anakinro ali abatacept.

#### Nosečnost in dojenje

Zdravilo LIFMIOR lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo LIFMIOR, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR, v primerjavi z materami, ki niso prejele zdravila LIFMIOR ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo LIFMIOR. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Pomembno je, da o uporabi

zdravila LIFMIOR med nosečnostjo obvestite dojenčkovega zdravnika in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje 2 “Cepljenja”).

Zdravilo LIFMIOR prehaja v materino mleko, zato bolnice med zdravljenjem z zdravilom LIFMIOR ne smejo dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo LIFMIOR vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo LIFMIOR**

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila LIFMIOR premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

10 mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih s predpisanim odmerkom 10 mg ali manj. Ena viala je namenjena samo za aplikacijo enega odmerka enemu bolniku. Vsebino, ki po aplikaciji predpisanega odmerka morda ostane v viali, morate zavreči.

Običajni odmerek zdravila LIFMIOR za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 14 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila LIFMIOR na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo LIFMIOR po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo LIFMIOR se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo LIFMIOR se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

Pršek morate pred uporabo raztopiti. **Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila LIFMIOR so v poglavju 7 “Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR”.**

Raztopine zdravila LIFMIOR ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo LIFMIOR.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila LIFMIOR, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

## Če ste pozabili injicirati zdravilo LIFMIOR

Če ste na predvideni odmerek zdravila LIFMIOR pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## Če ste prenehali uporabljati zdravilo LIFMIOR

Po prekinitvi uporabe se lahko simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Alergijske reakcije

Če se pri otroku pojavi karkoli od naslednjega, mu zdravila LIFMIOR ne smete več dajati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali bele kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke. Če ima otrok kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov, ima mogoče alergijsko reakcijo na zdravilo LIFMIOR, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, bo otrok morda potreboval nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvavih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pa otroka odpeljite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila LIFMIOR so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino). Reakcije na mestu injiciranja (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša). Pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu predhodnega injiciranja
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nasanek avtoproteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudo lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kronična znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali bele sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.

**Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

#### Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila LIFMIOR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred pripravo raztopine zdravila LIFMIOR lahko zdravilo LIFMIOR shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo LIFMIOR zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila LIFMIOR iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo LIFMIOR zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika). Nov datum uporabe zdravila ne sme biti daljši od izteka roka uporabnosti zdravila, navedenega na zunanji ovojnini.

Priporočljivo je, da pripravljeno raztopino zdravila LIFMIOR nemudoma uporabite. Raztopina je uporabna največ 6 ur, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kep, kosmičev ali delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo LIFMIOR

Učinkovina zdravila LIFMIOR je etanercept. Ena viala zdravila LIFMIOR 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih vsebuje 10 mg etanercepta. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 10 mg/ml etanercepta.

Pomožne snovi so:

prašek: manitol (E421), saharoza in trometamol;  
vehikel: voda za injekcije.

### Izgled zdravila LIFMIOR in vsebina pakiranja

Zdravilo LIFMIOR 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih je na voljo v obliki belega praška in vehikla za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Eno pakiranje vsebuje 4 viala, 4 napolnjene injekcijske brizge z vodo za injekcije, 4 injekcijske igle, 4 adapterje za vialo in 8 alkoholnih blazinic.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

### Izdelovalec:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Velika Britanija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 7700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Pfizer 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 4332

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

**7. Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila LIFMIOR**

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

- a. Uvod
- b. Priprava na injiciranje
- c. Priprava odmerka zdravila LIFMIOR za injiciranje
- d. Dodajanje vehikla
- e. Jemanje raztopine zdravila LIFMIOR iz vial
- f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo
- g. Izbrano mesto injiciranja
- h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR
- i. Odstranjevanje odpadkov

**a. Uvod**

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila LIFMIOR. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik vašega otroka ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki dajanja injekcij otroku in o količini zdravila, ki ga morate dati otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila LIFMIOR.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi ali viali. Za navodila o shranjevanju zdravila LIFMIOR glejte poglavje 5.

## b. Priprava na injiciranje

- Temeljito si umijte roke.
- Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
- Podstavek z zdravilom mora vsebovati vse spodaj navedene pripomočke (če jih ne, ne uporabite zdravila in se posvetujte s farmacevtom). Vedno uporabljajte le našteje pripomočke. **NE** uporabljajte drugih brizg.

*1 viala zdravila LIFMIOR*

*1 napolnjena injekcijska brizga z bistro, brezbarvno tekočino (vodo za injekcije)*

*1 igla*

*1 adapter za vialo*

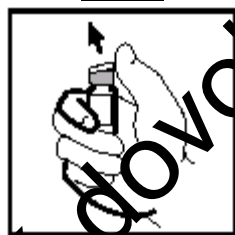
*2 alkoholni blazinici*

- Preverite rok uporabnosti na nalepki viala in brizge. Po preteku označenega meseca in leta ga ne smete uporabiti.

## c. Priprava odmerka zdravila LIFMIOR za injiciranje

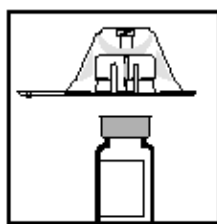
- S podstavka vzemite vso vsebino.
- Z viala zdravila LIFMIOR odstranite plastično zaporko (glejte sliko 1). Z vrha viala **NE** odstranjajte sivega gumijastega zamaška niti aluminijastega obročka.

Slika 1

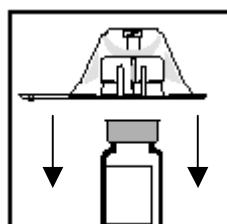


- Z novo alkoholno blazinico očistite sivi gumijasti zamašek na viali. Po čiščenju se ga ne smete več dotikati z rokami; pazite tudi, da se z njim ne dotaknete drugih površin.
- Vialo postavite pokonci na ravno, čisto površino.
- Odstranite papirnato pregrado embalaže, v kateri je adapter za vialo.
- Adapter viala pustite v plastični embalaži in ga položite na vrh viala zdravila LIFMIOR tako, da bo konica adapterja viala poravnana z dvignjenim delom zamaška na viali (glejte sliko 2).
- Na ravni površini z eno roko čvrsto primite vialo. Z drugo roko **MOČNO** pritisnite embalažo z adapterjem **NAKAVNOST NAVZDOL**, dokler ne začutite, da je konica adapterja predrila gumijasti zamašek viala in **OBCUTITE TER SLIŠITE**, da je **ADAPTER NAMEŠČEN** (glejte sliko 3). Adapterja **NE POTISKAJTE** pod kotom (glejte sliko 4). Pomembno je, da konica adapterja v celoti preдре gumijasti zamašek viala.

Slika 2

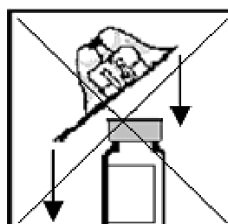


Slika 3



PRAVILNO

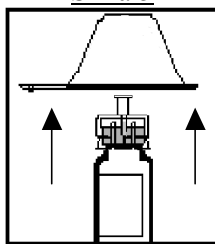
Slika 4



NEPRAVILNO

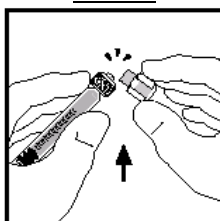
- Z eno roko še vedno držite vialo, z drugo pa odstranite plastično embalažo z adapterja (glejte sliko 5).

Slika 5



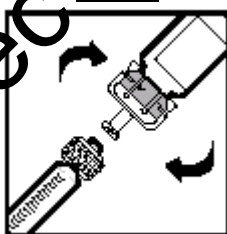
- S konice injekcijske brizge odstranite zaščitni pokrovček, tako da prelomite belo kapico na perforiranem delu. To naredite tako, da držite omot in z drugo roko sukate belo kapico gor in dol, dokler se ne prelomi (glejte sliko 6). **NE odstranjajte belega omota, ki ostane na brizgi.**

Slika 6



- Če je zaščitni pokrovček že prelomljen na perforiranem delu, injekcijske brizge ne smete uporabiti. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.
- Z držanjem steklenega dela brizge (ne belega omota) v eni roki in adapterja vial (ne same vial) v drugi brizgo spojite z adapterjem tako, da vstavite njeno konico v odprtino na adapterju in jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).

Slika 7

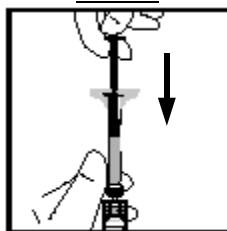


#### d. Dodajanje vehikla

- Medtem ko držite vialo pokonci na ravni površini, potiskajte bat brizge **ZELO POČASI**, dokler ni ves vehikel v viali. Tako boste zmanjšali penjenje raztopine (nastajanje mehurčkov) (glejte sliko 8).

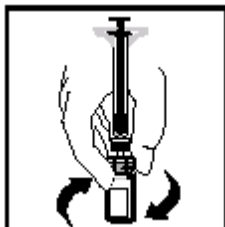
Ko je vehikel dodan zdravilu LIFMIOR, se lahko zgodi, da se bat brizge sam pomakne navzgor. Do tega pride zaradi zračnega pritiska, to naj vas ne skrbi.

Slika 8



- Medtem ko je brizga še vedno v viali, nekajkrat nežno krožno zavrtite vialo, da se prašek raztopi (glejte sliko 9). **NE** stresajte vialo. Počakajte, da se ves prašek raztopi (običajno v manj kot 10 minutah). Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene - to je normalno. **NE** uporabite zdravila LIFMIOR, če se ves prašek v viali ni raztopil v 10 minutah. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.

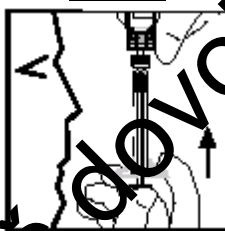
Slika 9



**e. Jemanje raztopine zdravila LIFMIOR iz viale**

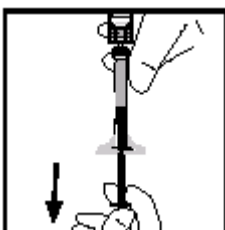
- Zdravnik ali medicinska sestra vam morata natančno pojasniti koliko raztopine morate izvleči iz viale. Posvetujte se z zdravnikom, če od njega takih navodil niste dobili.
- Ko je brizga še vedno pritrjena na vialo in adapter, primite vialo ob oboji na glavo, približno v višini oči. Bat brizge potisnite do konca v brizgo (glejte sliko 10).

Slika 10



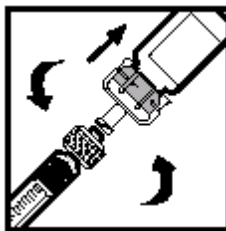
- Nato počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete raztopino v brizgo (glejte sliko 11). Izvlecite le toliko tekočine, kot vam je to naročil otrokov zdravnik. Po tem, ko ste potegnili zdravilo LIFMIOR iz viale, je možno, da je v brizgo prišlo tudi nekaj zraka. To naj vas ne skrbi, ker ga boste kasneje odstranili.

Slika 11



Vialo še vedno držite zasukano na glavo in odvijte brizgo iz adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer urnega kazalca (glejte sliko 12).

Slika 12



- Napolnjeno injekcijsko brizgo položite na čisto in ravno površino. Pazite, da se konica ničesar ne dotika. Pazite, da ne pritisnete na bat brizge.

**f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo**

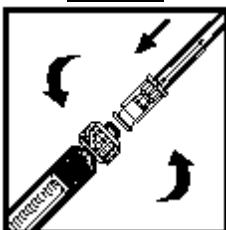
- Igla se nahaja v plastični embalaži, da ostane sterilna.
- Plastično embalažo odprete tako, da z eno roko primete za krajši, širši del. Z drugo roko pa primete za daljši del embalaže.
- Plombo prelomite tako, da upognete daljši del brizge navzdol in nato navzgor, dokler se ne prelomi (glejte sliko 13).

Slika 13



- Po prelomu plombe odstranite krajši, širši del plastične embalaže.
- Igla bo ostala v daljšem delu embalaže.
- Medtem ko držite iglo z neodstranjenim delom embalaže v eni roki, z drugo roko primete brizgo ter vstavite konico brizge v odprto iglo.
- Iglo pritrdite tako, da jo zavrtate v smer urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 14).

Slika 14



Špotegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in pri tem pazite, da se s prsti ne dotaknete igle in da se z iglo ne dotaknete ničesar (glejte sliko 15). Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivate ali zavihate, da ne poškodujete igle.

Slika 15



- Brizgo obrnite navzgor in odstranite zrak iz nje tako, da počasi pritiskate na bat, dokler ni odstranjen ves zrak (glejte sliko 16).

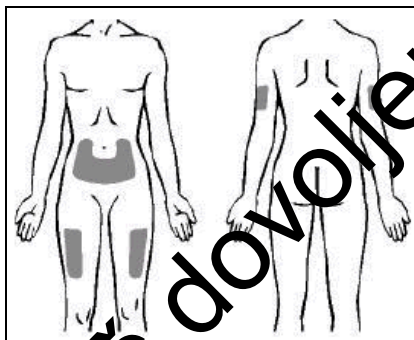
Slika 16



#### g. Izbira mesta injiciranja

- Za injiciranje zdravila LIFMIOR so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 17). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.

Slika 17



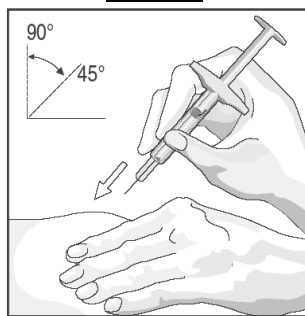
- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. NE injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste opazili mesta predhodnih injekcij.)
- Če ima otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

#### h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila LIFMIOR

- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo LIFMIOR, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela NE dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
- Ko je očiščen predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.

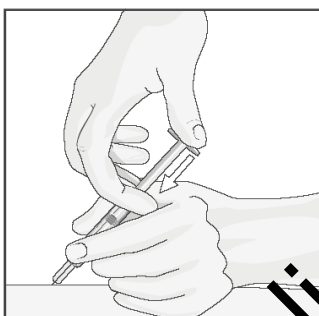
S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 18). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za otroka najustreznejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 18



- Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 19).

Slika 19



- Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo.
- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite briznico iz vate. Lahko pride do rahle krvavitve. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Na mesto injiciranja lahko tudi nalepite obliž.

**i. Odstranjevanje odpadkov**

- Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Uporabljeno iglo in brizgi odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo LIFMIOR.