

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «17» қаңтардың
№N059675 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Энбрел Лио, 25 мг, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ, 1 мл еріткішімен жиынтықта (инъекцияға арналған су).

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Этанерцепт.

Этанерцепт сүтқоректілердің экспрессиясы жүйесінде қытай атжалманының аналық бездерінен (СНО) рекомбинантты ДНҚ технологиясы көмегімен алынған адамның ісік некрозы факторының р75 рецепторының Fc гибриділік ақуызы болып табылады.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – 25 мг этанерцепт

Дәрілік препарат құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар –10.0 мг сахароза

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінде қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

25 мг инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ, 1 мл еріткішімен жиынтықта (инъекцияға арналған су)

Лиофилизацияланған ақ түсті масса.

Еріткіш – мөлдір түссіз ерітінді.

Қалпына келтірілген препарат – мөлдір немесе сәл бозанданған, түссізден ашық-сары немесе бозғылт-қоңыр түске дейінгі ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Ересектер

Ревматоидтық артритте:

- метотрексатпен біріктірілген Энбрел Лио препараты ересек пациенттерде, метотрексатты қоса ауруды-модификациялайтын, ревматизмге қарсы базистік препараттарға жауап жеткіліксіз болған (қарсы көрсетілімдері болмаған) жағдайда, ревматоидтық артриттің орташа және ауыр дәрежелі белсенді түрін емдеу үшін қолданылады.

- метотрексат жақпайтын, немесе метотрексатпен емдеуді жалғастыру талапқа сай болмаған жағдайда, Энбрел Лионы монотерапия түрінде тағайындауға болады.

- сонымен қатар Энбрел Лио бұрын метотрексатпен ем қабылдамаған ересектерде ауыр, белсенді және үдемелі ревматоидтық артритті емдеу үшін де қолданылады.

- монотерапия түріндегі немесе метотрексатпен біріктірілген Энбрел Лио, рентгенография деректері бойынша, буындар зақымдануының үдеу жылдамдығын төмендетеді және функционалдық статусты жақсартады.

Аксиальді спондилоартритте

Шорбуынданатын спондилитте (ШС):

- ауыр белсенді, шорбуынданатын спондилиті бар, дәстүрлі емге жауаптың жеткіліксіздігі байқалған ересектерді емдеу үшін.

Рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартритте:

- СРА деңгейінің жоғарылығынан және/немесе магнитті-резонанстық томография (МРТ) деректерінен білінетін қабынудың объективті белгілерімен рентгенологиялық өзгерістерсіз ауыр аксиальді спондилоартриті бар, қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың (ҚҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болып шыққан ересек пациенттерді емдеу үшін.

Псориаздық артритте:

- ересектерде ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы базистік препараттармен алдыңғы емге жауап жеткіліксіз болған жағдайда, белсенді және үдемелі псориаздық артритті емдеу үшін. Энбрел Лио функционалдық статусты жақсартады және, рентгенография деректері бойынша, буындардың симметриялы зақымдануымен аурудың полиартикулярлық қосалқы типтері бар пациенттерде шеткері буындардың зақымдануының үдеу жылдамдығын төмендетеді.

Түйіндақты псориазда:

- орташа немесе ауыр түйіндақты псориазы бар, циклоsporин, метотрексат немесе псорален және ұзын толқынды ультракүлгін А сәулесін (ПУВА-ем) қоса, жүйелі емнің басқа түрлеріне жауап бермеген, оған қарсы көрсетілімдері немесе жақпаушылығы болған ересектерді емдеу үшін (5.1 бөлімін қараңыз).

Балалар

2 жастан асқан балалардағы ювенильді идиопатиялық артритте (ЮИА):

- метотрексат жеткілікті әсер бермеген немесе жағымдылығы нашар болған, 2 жастан асқан балалар мен жасөспірімдерде полиартритті (ревматоидтық факторға талдауы оң немесе теріс) және таралған олигоартритті емдеу үшін.

- 12 жастан асқан, метотрексат жеткілікті әсер бермеген немесе жағымдылығы нашар болған балаларда псориаздық артритті емдеу үшін.

- 12 жастан бастап, дәстүрлі ем жеткілікті әсер бермеген немесе жағымдылығы нашар болған жасөспірімдерде энтезитпен байланысты артритті емдеу үшін.

балалардағы түйіндақты псориазда:

- басқа жүйелі еммен немесе фототерапиямен емдегенде бақылануы жеткіліксіз немесе олар жақпайтын, 6 жастан асқан балалар мен жасөспірімдерде созылмалы ауыр түйіндақты псориазды емдеу үшін.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Энбрел Лио препаратымен емдеуді ревматоидтық артриттің, ювенильді идиопатиялық артриттің, псориаздық артриттің, шорбуынданатын спондилиттің, рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартриттің, түйіндақты псориаздың немесе балалардағы түйіндақты псориаздың диагностикасы мен емдеуде тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы және бақылап отыруы тиіс. Энбрел Лио препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттер *Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа (Қосымша параққа) 1 қосымшамен* мұқият танысып шығуы керек.

Энбрел Лио 25 мг дозада шығарылады.

Дозалау режимі

Ересектер

Ревматоидтық артрит

Энбрел Лио препаратының ересек пациенттер үшін ұсынылатын дозасы аптасына екі рет 25 мг құрайды. Бұдан өзге, препаратты аптасына бір рет 50 мг дозада қолдану қауіпсіз және тиімді екендігі көрсетілді (5.1 бөлімін қараңыз).

Псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит және рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартрит

Энбрел Лио препаратының ұсынылатын дозасы аптасына екі рет 25 мг немесе аптасына бір рет 50 мг құрайды.

Жоғарыда көрсетілген көрсетілімдердің барлығы үшін, жүргізілген зерттеулер, клиникалық жауапқа әдетте, 12 аптаға дейінгі емдеу кезеңі ішінде қол жеткізілетінін көрсетіп отыр. Егер пациент аталған уақыт мерзімі ішінде емге жауап бермесе, емдеуді жалғастырудың талапқа сай келетіндігін қайта қараған дұрыс.

Түйіндақты псориаз

Энбрел Лио препаратының ұсынылатын дозасы аптасына екі рет 25 мг немесе аптасына бір рет 50 мг құрайды. Соған сәйкес препаратты 12 аптаға дейін аптасына екі рет 50 мг дозада, содан соң, емдеуші дәрігердің шешімімен, аптасына екі рет 25 мг немесе аптасына бір рет 50 мг дозада қолдануға болатын емдеу кестесіне жол беріледі. Энбрел Лио препаратын ремиссияға жеткенге дейін (24 аптаға дейін) қолдану керек. Кейбір ересек пациенттерде препаратты қолдануды 24 апта өткен соң да жалғастыруға болады (5.1 бөлімін қараңыз). 12 апталық кезең бойына қабылдағаннан кейін жағдайы жақсармаған пациенттерде препаратпен емдеу тоқтатылуы тиіс. Энбрел Лио препаратымен емдеуді қайта жаңғырту көрсетілген жағдайларда емдеу ұзақтығын жоғарыда көрсетілген нұсқаулардың негізінде белгілеу керек. Препаратты аптасына екі рет 25 мг немесе аптасына бір рет 50 мг дозада қолдану керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы

Препараттың дозасын түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер

Препараттың дозасын түзету қажет емес. Дозалау режимі мен қолдану тәсілі 18-64 жас шамасындағы ересек пациенттердегідей.

Балалар

Энбрел Лио препаратының 2 жасқа толмаған балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Деректер жоқ.

2 жастан асқан балалардағы ювенильді идиопатиялық артрит

Препараттың ұсынылатын дозасы аптасына екі рет, келесі инъекциялары арасында 3-4 күн аралықпен теріастылық инъекция түрінде 0,4 мг/кг (ең жоғарғы бір реттік 25 мг дозасына дейін), немесе аптасына бір рет 0,8 мг/кг (ең жоғарғы бір реттік 50 мг дозасына дейін) құрайды. 4 ай өткен соң ешқандай жауап туындамаған пациенттерде, емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастырған дұрыс.

2 жастан 3 жасқа дейінгі балаларда ресми клиникалық зерттеулер жүргізілмеді. Дегенмен, пациенттер тізілімінен алынған, қауіпсіздігі жөніндегі шектеулі деректер, әр апта сайын тері астына 0,8 мг/кг дозада қолданғанда 2 жастан 3 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздік бейіні ересектер мен 4 жасар және одан үлкен балалардағы бейініне сәйкес келетіндігін көрсетіп отыр (5.1 бөлімін қараңыз).

Әдетте, Энбрел Лио 2 жасқа толмаған балаларда ювенильді идиопатиялық артрит кезінде қолданылмайды.

Балалардағы (6 жас шамасындағы және одан үлкен) түйіндақты псориаз

Ұсынылатын дозасы 24 аптаға дейін аптасына бір рет 0,8 мг/кг құрайды (ең жоғарғы бір реттік 50 мг дозасына дейін). 12 апта өткен соң ешқандай жауап туындамаған пациенттерде емдеуді тоқтату керек.

Энбрел Лио препаратымен емдеуді қайта жаңғырту көрсетілген жағдайларда емдеу ұзақтығын жоғарыда көрсетілген нұсқаулардың негізінде белгілеу керек. Препараттың дозасы аптасына бір рет 0,8 мг/кг (ең жоғарғы бір реттік 50 мг дозасына дейін) құрауы тиіс.

Әдетте, Энбрел Лио 6 жасқа толмаған балаларда түйіндақты псориаз кезінде қолданылмайды.

Қолдану тәсілі

Энбрел Лио тері астылық инъекция жолымен енгізіледі. Қолданар алдында Энбрел Лио препаратының ерітінді дайындауға арналған ұнтағын 1 мл еріткіште еріту қажет (6.6 бөлімін қараңыз).

Энбрел Лио препаратының қалпына келтірілгеннен кейінгі ерітіндісін дайындау және инъекциясын енгізу жөніндегі егжей-тегжейлі нұсқаулар *Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа (Қосымша параққа) 1 қосымшада* келтірілген.

Байқаусызда дозалануы немесе өткізіп алған дозаларын қоса, кестесінің өзгеруі жөніндегі егжей-тегжейлі нұсқаулар Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың (Қосымша парақ) «Дозалау режимі» бөлімінде келтірілген.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- этанерцептке немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- сепсис немесе сепсистің даму қаупі
- созылмалы немесе орныққан инфекцияларды қоса, белсенді инфекция

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту мақсатында, енгізілетін препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі пациенттің медициналық картасына анық жазып қойылуы (немесе көрсетілуі) тиіс.

Инфекциялар

Этанерцепттің жартылай шығарылуының орташа кезеңі шамамен 70 сағатты (7 сағаттан 300 сағатқа дейін) құрайтынын ескере отырып, Энбрел Лио препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін пациенттерде инфекциялардың бар-жоқтығын тексеру керек.

Этанерцептті қолданғанда ауыр инфекциялар, сепсис, туберкулез және инвазивтік зеңдік инфекцияларды, листериоз бен легионеллезді қоса, оппортунистік инфекциялар анықталды (4.8 бөлімін қараңыз). Ол инфекциялар бактериялардан, микобактериялардан, зеңдерден, вирустардан және паразиттерден (қарапайымдарды қоса) туындаған. Кей жағдайларда белгілі бір зеңдік немесе басқа оппортунистік инфекциялар анықталмай қалған, ол тиісінше емді дер кезінде бастауға мүмкіндік бермеді, ал кейде өлімге алып келді. Пациенттерде инфекциялардың бар-жоқтығын бағалаған кезде пациентте оппортунистік инфекциялардың (мысалы, эндемиялық микоздармен зақымдану көзімен жанасу) даму қаупін ескеру керек.

Энбрел Лио препаратымен емделу кезінде жаңа инфекциялар дамыған пациенттерді мұқият қадағалау керек. Егер пациентте ауыр инфекция дамыса, Энбрел Лио препаратын қолдану тоқтатылуы тиіс. Созылмалы инфекциялары бар пациенттерде Энбрел Лио препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланбады. Дәрігерлер Энбрел Лио препаратын анамнезінде қайталанатын немесе созылмалы инфекциялар, немесе асқынып кеткен немесе нашар бақыланатын диабет сияқты, инфекцияға бейімдеуі мүмкін негізгі аурулары болған пациенттерде қолдану мәселесін қарастырған кезде сақтық танытуы тиіс.

Туберкулез

Этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде миллиарлық туберкулез бен өкпеден тыс орныққан туберкулезді қоса, белсенді туберкулез жағдайлары туралы хабарланды.

Энбрел Лио препаратымен емдеуді бастар алдында пациенттердің барлығында белсенді немесе белсенді емес (жасырын) туберкулездің бар-жоқтығы тексерілуі тиіс. Бұл тексеру туберкулезге шалдығудың немесе осының алдында туберкулезбен науқастармен ықтимал қарым-қатынастардың және бұрын жүргізілген және/немесе қазіргі уақытта

жүргізіліп жатқан иммуносупрессивтік емнің дербес тарихымен егжей-тегжейлі медициналық анамнез жинақтауды қамтуы тиіс. Пациенттердің барлығында қолайлы скринингтік тестілерді, яғни, терідегі туберкулин сынамасын және кеуде қуысы ағзаларының рентгенографиясын жүргізу керек (жергілікті ұсынымдарды пайдалануға болады). Пациентке арналған жадынамада ол талдаулардың жүргізілгені туралы жазба түсіру ұсынылады. Әсіресе, науқасы ауыр пациенттерде немесе иммунитеті әлсіреген пациенттерде терідегі туберкулин сынамасының жалған теріс нәтижелерінің қаупі бары туралы препаратты тағайындайтын медицина қызметкерлерінің есіне салынады.

Белсенді туберкулез диагнозы қойылған жағдайда, препарат тағайындалмауы тиіс. Егер белсенді емес (жасырын) туберкулез диагнозы қойылса, Энбрел Лио препаратын қолдануды бастағанға дейін, және жергілікті талаптарға сәйкес, жасырын туберкулезді туберкулезге қарсы препаратпен емдеуді бастау қажет. Бұл жағдайда Энбрел Лио препаратымен емдеудің пайдасы мен қаупінің арақатынасын аса мұқият салыстыру керек.

Пациенттердің барлығы, Энбрел Лио препаратымен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін туберкулезді білдіретін белгілер/симптомдар (мысалы, тұрақты жөтел, әлсіздік/салмақ жоғалту және температураның аздаған жоғарылауы) пайда болған жағдайда, медициналық көмекке жүгіну қажеттілігінен хабардар болуы тиіс.

В гепатитінің реактивациясы

Созылмалы вирус тасымалдағыштары болған және этанерцептті қоса, ИНФ антагонистерін қабылдаған пациенттердегі В вирустық гепатитінің (ВВГ) реактивациясы жағдайлары туралы хабарланды. Оларға НВс-ге антиденелерді анықтауға арналған тестінің нәтижесі оң, бірақ НВsAg антигенін анықтауға арналған тестінің нәтижесі теріс пациенттердегі В гепатитінің реактивациясы туралы хабарламалар жатады. Энбрел Лио препаратымен ем тағайындар алдында пациенттерде ВВГ инфекциясының бар-жоқтығына талдау жүргізу қажет. В гепатиті вирусын анықтауға арналған тест нәтижесі оң пациенттерге осы ауруды емдеуде тәжірибесі бар дәрігерден кеңес алу ұсынылады. Бұрын ВВГ инфекциясы болған пациенттерде, Энбрел Лио препаратымен емдеуді сақтықпен жүргізу керек. Барлық емдеу кезеңі бойына және емдеу тоқтатылғаннан кейін бірнеше апта бойы белсенді ВВГ инфекциясының белгілері мен симптомдарын анықтау мақсатында ондай пациенттерге қадағалау жүргізу керек. ВВГ инфекциясы бар пациенттерді ИНФ антагонистерімен біріктірілген, вирусқа қарсы препараттармен емдеу туралы деректер жеткіліксіз. ВВГ бар пациенттер Энбрел Лио препаратын қабылдауды тоқтатуы және сәйкесінше демеуші еммен бірге, вирусқа қарсы тиімді емді бастауы керек.

С гепатитінің өршуі

Этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде С гепатиті өршіген жағдайлар тіркелді. Анамнезінде С гепатиті болған пациенттерде Энбрел Лио препаратын сақтықпен қолдану керек.

Анакинрамен қатарлас емдеу

Этанерцепт пен анакинраны бір мезгілде қолдану этанерцептпен монотерапиямен салыстырғанда, ауыр инфекциялар мен нейтропения қаупінің жоғарылауымен қатар жүрген. Бұл біріктірілімді қолдану клиникалық пайдасының артқанын көрсетпеді, сондықтан Энбрел Лио препаратын анакинрамен біріктіріп қолдану ұсынылмайды (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Абатацептпен қатарлас емдеу

Клиникалық зерттеулерде абатацепт пен этанерцептті бір мезгілде қолдану ауыр жағымсыз құбылыстар жиілігінің жоғарылауына алып келді. Бұл біріктірілімді қолдану клиникалық пайдасының артқанын көрсетпеді және, сондықтан да ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Аллергиялық реакциялар

Этанерцептті қолданумен байланысты аллергиялық реакциялар жағдайлары жиі тіркелді. Аллергиялық реакциялар ангионевроздық ісіну мен есекжемді қамтыды; сонымен қатар ауыр реакциялар туралы хабарланды. Ауыр аллергиялық немесе анафилаксиялық реакция туындаған жағдайда, Энбрел Лио препаратымен емдеуді дереу тоқтату және тиісінше емін бастау керек.

Иммуносупрессия

Этанерцептті қоса, ИНФ антагонистерін қолданғанда, организмнің инфекциялар мен қатерлі жаңа түзілімдерге қарсы қорғаныс күштері зардап шегуі мүмкін, өйткені ИНФ қабынуға түрткі болады және жасушаның иммундық жауабын модуляциялайды. Ревматоидтық артриті бар, этанерцептпен ем қабылдаған 49 ересек пациенттегі зерттеуде, баяу типті аса жоғары сезімталдықтың төмендегеніне, иммуноглобулиндер деңгейлерінің төмендегеніне және эффекторлық жасушалар популяцияларының жалпы саны өзгергеніне дәлелдер анықталған жоқ.

Ювенильді идиопатиялық артриті бар екі пациентте желшешек инфекциясы, сондай-ақ, асептикалық менингитті білдіретін белгілер мен симптомдар дамыған, олар асқынуларсыз басылған. Желшешек вирусының әсер ету деңгейі елеулі пациенттер Энбрел Лио препаратымен емделуді уақытша тоқтата тұруы және профилактикалық мақсатта желшешекке қарсы иммуноглобулинмен емделу мәселесін қарастыруы керек. Иммуносупрессиясы бар пациенттерде этанерцептті қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалау жүргізілмеді.

Қатерлі және лимфопролиферациялық аурулар

Тығыз және гемопоэздік қатерлі ісіктер (тері обырын қоспағанда)

Тіркеуден кейін қолданған кезде алуан түрлі қатерлі жаңа түзілімдер (сүт безі мен өкпенің обырын, сондай-ақ, лимфоманы қоса) жағдайлары тіркелді (4.8 бөлімін қараңыз).

ИНФ антагонистерінің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде лимфомалар бақылау тобымен салыстырғанда, ИНФ антагонистерімен ем қабылдаған пациенттер арасында көптеп байқалды. Алайда, ол жағдайлар сирек болды, және плацебо қабылдаған пациенттерді кейінгі қадағалау кезеңі ИНФ антагонистерімен ем қабылдағандардағыға қарағанда қысқарақ болды. Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде ИНФ антагонистерімен ем қабылдаған пациенттерде лейкомия жағдайлары тіркелді. Ревматоидтық артриті бар, ауруы ұзақ, белсенділігі жоғары және қабынумен жүретін, онысы қауіпті бағалауды қиындататын пациенттерде лимфомалар мен лейкомиялар дамуының негізгі қаупі жоғары.

Осы ақпаратқа орай, ИНФ антагонистерімен ем қабылдап жүрген пациенттерде лимфомалар, лейкомиялар немесе басқа гемопоэздік немесе тығыз ісіктер дамуының ықтимал қаупін жоққа шығаруға болмайды. Анамнезінде қатерлі ісік болған пациенттер үшін немесе қатерлі ісік дамыған пациенттерде емдеуді жалғастыру мүмкіндігін қарастырған кезде ИНФ антагонистерімен емдеу мүмкіндігін қарастырғанда сақтық таныту керек.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде этанерцептті қоса, ИНФ антагонистерімен ем қабылдаған балалар жасындағы пациенттерде, жасөспірімдер мен жастау (22 жасқа дейінгі) ересектерде (≤ 18 жас шамасынан бастап емделген) қатерлі жаңа түзілімдер тіркелді, олардың кейбіреулері өлімге соқтырды. Жағдайлардың шамамен жартысы лимфомалар болды. Басқа жағдайлары алуан түрлі қатерлі жаңа түзілімдерді және әдетте иммуносупрессиямен байланысты, сирек кездесетін қатерлі жаңа түзілімдерді қамтыды. ИНФ антагонистерімен ем қабылдаған балалар мен жасөспірімдерде қатерлі жаңа түзілімдердің дамуы қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Тері обыры

Этанерцептті қоса, ИНФ антагонистерімен ем қабылдаған пациенттерде меланома және терінің меланомалық емес обыры (ТМЕО) жағдайлары тіркелді. Препаратты тіркеуден

кейін қолдану барысында этанерцептті қабылдаған пациенттерде Меркель карциномасының өте сирек жағдайлары тіркелді. Пациенттерге, әсіресе, тері обыры туындауының қауіп факторлары барларға, теріге жүйелі түрде тексеру жүргізу ұсынылады.

Бақыланатын клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша бақылау тобының пациенттерімен салыстырғанда, этанерцептті қабылдаған пациенттерде, әсіресе, псориазы бар пациенттерде, ТМЕО саны көп байқалды.

Вакцинация

Тірі вакциналарды Энбрел Лио препаратымен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Энбрел Лио препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерге тірі вакциналардан инфекцияның салдарлы берілісі туралы деректер жоқ. Рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуде псориаздық артриті бар 184 ересек пациент 4-інші аптада поливалентті полисахаридтік пневмококтық вакцинаны қабылдаған. Бұл зерттеуде псориаздық артриті бар, этанерцептті қабылдаған пациенттердің көпшілігінде пневмококтық полисахаридтік вакцинаға тиімді В-жасушалық иммундық жауап дамыған, бірақ титрлерінің жалпы саны бірқалыпты төмен болған, ал бірнеше пациентте титрлерінің, этанерцептті қабылдамаған пациенттермен салыстырғанда екі есе жоғарылауы тіркелген. Бұл құбылыстың клиникалық тұрғыдан маңыздылығы белгісіз.

Аутоантиденелердің түзілуі

Этанерцептпен емдеу аутоиммундық антиденелердің түзілуіне алып келуі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық реакциялар

Этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде, панцитопенияның сирек жағдайлары және аплазиялық анемияның өте сирек жағдайлары тіркелді, кейбіреулері өлімге соқтырды. Анамнезінде қанның жасушалық құрамының патологиялық өзгерістері болған пациенттерді этанерцептпен емдегенде сақтық таныту керек. Барлық пациенттерге және ата-аналарына/қамқоршыларына, егер этанерцептпен емдеу кезінде пациентте қанның жасушалық құрамының патологиялық өзгерістерін немесе инфекцияларды білдіретін белгілер мен симптомдар (мысалы, температураның тұрақты жоғарылауы, тамақ ауыруы, қанталаулардың түзілуі, қан кету және бозару) дамыса, дереу дәрігерге жүгінуге кеңес беру керек. Ондай пациенттерді қанның жалпы талдауын жүргізуді қоса, дереу тексеру керек. Егер қанның жасушалық құрамының патологиялық өзгерісі расталса, Энбрел Лионы тоқтату керек.

Неврологиялық бұзылулар

Этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде ОЖЖ миелинсіздендіруші ауруларының сирек жағдайлары тіркелді (4.8 бөлімін қараңыз). Бұдан өзге, шеткері миелинсіздендіруші полинейропатияның (Гийен-Барре синдромын, созылмалы қабынумен жүретін миелинсіздендіруші полинейропатияны, миелинсіздендіруші полинейропатияны және мультифокустық қимыл-қозғалыс нейропатиясын қоса) өте сирек жағдайлары тіркелді. Жайылған склерозы бар пациенттерде этанерцептпен емдеуді бағалайтын клиникалық зерттеулер жүргізілмегеніне қарамастан, ИНФ басқа антагонистерін клиникалық зерттеулер ауру белсенділігінің жоғарылағанын көрсетті. Миелинсіздендіруші ауруы бұрыннан бар немесе жуырда дамыған пациенттерге, немесе миелинсіздендіруші аурудың даму қаупі жоғары топқа жатады деп саналатын пациенттерге Энбрел Лио препаратын тағайындағанда неврологиялық тексеруді қоса, пайдасы мен қаупінің арақатынасына мұқият бағалау жүргізу ұсынылады.

Біріктірілген ем

2 жылға созылған, бақыланатын клиникалық зерттеулерде этанерцепттің метотрексатпен біріктіріп қолданылғандағы қауіпсіздік бейіні этанерцепт пен метотрексатты монотерапия түрінде қолданғанда анықталған бейіндеріне ұқсас болды. Этанерцепттің

ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы базистік препараттармен (АМРҚБП) біріктіріп қолданылғандағы ұзақмерзімді қауіпсіздігі анықталмаған.

Псориазды емдеуге арналған жүйелі емнің немесе фототерапияның басқа түрлерімен Энбрел Лио препаратын біріктіріп қолдану зерттелмеген.

Бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы

Фармакокинетикалық деректердің негізінде (5.2 бөлімін қараңыз) бүйрек немесе бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерге препараттың дозасын түзету қажет емес; препаратты ондай пациенттерде қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (жүректің іркілісті жеткіліксіздігі)

Дәрігерлер Энбрел Лио препаратын жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) бар пациенттерде қолданғанда сақтық танытуы керек. Тіркеуден кейінгі кезең барысында этанерцептті қабылдаған пациенттерде ЖСЖ өршіген жағдайлар анықталды, және олардың кейбіреулерінде ЖСЖ түрткі болатын факторлар анықталды, ал басқаларында - анықталмады. Сонымен қатар, анамнезінде жүрек-қантамыр аурулары болмаған пациенттердегі ЖСЖ қоса, ЖСЖ туындағаны туралы елеусіз (<0,1%) хабарламалар болды. Ол пациенттердің кейбіреулері 50 жастан асқандар болды. Этанерцепттің ЖСЖ емдеуде қолданылуын бағалау мақсатындағы екі ірі клиникалық зерттеу, тиімділігінің болмауы себепті мерзімінен бұрын тоқтатылды. Ол зерттеулердің деректері түбегейлі тұжырымдар жасауға мүмкіндік бермегенімен, олардың біреуінің деректерінен этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде ЖСЖ нашарлау үрдісі болуы мүмкіндігіне болжам жасалды.

Алкогольдік гепатит

Ауруханаға жатқызылған, орташа және ауыр дәрежелі алкогольдік гепатитке қатысты этанерцептті немесе плацебо қабылдаған 48 пациентті қамтыған 2 фазадағы рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын, зерттеуде этанерцепттің тиімділігі расталмады, ал этанерцептті қабылдаған пациенттерде 6 айдан соң өлім деңгейі айтарлықтай жоғары болды. Сол себепті, Энбрел Лионы пациенттерде алкогольдік гепатитті емдеу үшін қолданбау керек. Дәрігерлер Энбрел Лио препаратын орташа немесе ауыр алкогольдік гепатиттен де зардап шегіп жүрген пациенттерде қолданғанда сақтық танытуы керек.

Вегенер гранулематозы

Стандартты еммен (циклофосфамидті немесе метотрексатты және глюкокортикоидтарды қамтыған) қатар этанерцептті орташа алғанда 25 ай бойы қабылдаған 89 ересек пациент қатысқан плацебо-бақыланатын зерттеу, этанерцепттің Вегенер гранулематозын емдеудегі клиникалық тиімділігін растамады. Теріден тыс орналасқан түрлі типтегі қатерлі ісіктердің даму жиілігі бақылау тобымен салыстырғанда, этанерцептті қабылдаған пациенттер тобында едәуір жоғары болды. Энбрел Лио препаратын Вегенер гранулематозын емдеу үшін қолдану ұсынылмайды.

Қант диабетіне қатысты ем қабылдаған пациенттердегі гипогликемия

Қант диабетіне қарсы дәрілік препаратты қабылдаған пациенттерде этанерцептпен емдеуді бастағаннан кейінгі гипогликемия жағдайлары тіркелді ол аталған пациенттердің кейбіреулерінде диабетке қарсы препараттың дозасын төмендетуді қажет еткен.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит және шорбуынданатын спондилит кезіндегі 3 фазадағы клиникалық зерттеулерінде жастау пациенттермен салыстырғанда, 65 жас шамасындағы және одан үлкен, этанерцептті қабылдаған пациенттердегі жағымсыз құбылыстар, ауыр жағымсыз құбылыстар және ауыр инфекцияларда ортақ айырмашылықтар байқалған жоқ. Алайда, егде жастағы пациенттерді емдеген кезде сақтық таныту, және әсіресе, инфекциялар туындаған жағдайларға көңіл бөлу керек.

Балалар жасындағы пациенттер

Вакцинация

Балалар жасындағы пациенттерге Энбрел Лио препаратымен емдеуді бастағанға дейін, егер мүмкіндік болса, Иммунизациялау жөніндегі қолданыстағы Ұлттық ұсынымдарға сәйкес барлық қажетті екпелерді салу ұсынылады (жоғарыдан «Вакцинация» бөлімін қараңыз).

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Анакинрамен қатарлас емдеу

Этанерцептпен және анакинрамен монотерапия түрінде ем қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, этанерцептпен және анакинрамен ем қабылдаған ересек пациенттерде ауыр инфекциялар жиілігінің жоғарырақ болғаны байқалды (ретроспективтік деректер). Бұдан басқа, салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын зерттеуде метотрексатпен фондық ем қабылдаған ересек пациенттерде, этанерцепт пен анакинраны қабылдаған пациенттерде, этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерге қарағанда, күрделі инфекциялар (7%) мен нейтропенияның жиілігі жоғарырақ болғандығы байқалды (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Этанерцепт пен анакинраны біріктіріп қолдану клиникалық пайдасының артқанын көрсетпеді, және сондықтан да ұсынылмайды.

Абатацептпен қатарлас емдеу

Клиникалық зерттеулерде абатацепт пен этанерцептті бір мезгілде қолдану ауыр жағымсыз құбылыстар жиілігінің жоғарылауына алып келді. Бұл біріктірілімді қолдану клиникалық пайдасының артқанын көрсетпеді және, бұл біріктірілімді қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз).

Сульфасалазинмен қатарлас емдеу

Клиникалық зерттеуде этанерцептпен немесе сульфасалазинмен монотерапия түрінде ем қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, сульфасалазиннің этанерцепт қосылған бекітілген дозаларын қабылдаған ересек пациенттерде, препараттарды біріктіріп қолданған пациенттерде лейкоциттердің орташа мөлшерінің статистикалық тұрғыдан елеулі төмендегені байқалды. Бұндай өзара әрекеттесудің клиникалық тұрғыдан маңыздылығы белгісіз. Дәрігерлер сульфасалазинмен біріктіріп емдеу мүмкіндігін қарастырған кезде сақтық танытуы тиіс.

Өзара әрекеттесулердің болмауы

Клиникалық зерттеулерде этанерцептті глюкокортикоидтармен, салицилаттармен (сульфасалазинді қоспағанда), қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП), ауырғанды басатын дәрілермен немесе метотрексатпен бір мезгілде қолданғанда өзара әрекеттесулері байқалмады (вакцинациялау жөніндегі нұсқауларды білу үшін 4.4 бөлімін қараңыз).

Этанерцептті метотрексатпен, дигоксинмен және варфаринмен бір мезгілде қолданғанда клиникалық тұрғыдан елеулі өзара фармакокинетикалық дәрілік әрекеттесулер байқалмады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туатын жастағы әйелдер

Бала туатын жастағы әйелдер Энбрел Лио препаратымен емделу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін үш апта бойы жүкті болудан сақтану үшін контрацепцияның сәйкесінше тәсілін пайдалануды қарастырғаны дұрыс.

Жүктілік

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілген, эмбриофетоуыттылығын зерттеулерден, ұрыққа немесе жаңа туған егеуқұйрықтарға зақымдайтын әсеріне дәлелдер алынған жоқ. Этанерцепттің буаздық нәтижесіне әсерлері қадағалаушылық, когорталық екі зерттеу барысында зерттелді. Бірінші триместрде этанерцептті қабылдаған топтағы

буаздықтарды (n=370) салыстыру мақсатындағы бір қадағалаушылық зерттеу барысында, этанерцептті немесе ИНФ басқа да антагонистерін қабылдамаған (n=164) топтағына қарағанда (мүмкіндіктер арақатынасының түзетілуі 2.4, 95% СА: 1.0-5.5), туа біткен ауыр ақаулар жиілігінің артқаны тіркелді. Туа біткен ауыр ақаулардың типтері жалпы популяцияда анағұрлым жиі байқалғандаға сәйкес келді; аномалияларда қандайда бір айрықша заңдылықтар байқалмады. Өздігінен орын алған аборттар, өлі туулар немесе дамудағы болар болмас ақаулар жиілігінің өзгергені байқалған жоқ. Басқа бір қадағалаушылық, көп орталықтық тізілімдегі, жүктілігінің алғашқы 90 күнінде этанерцепттің әсеріне ұшыраған әйелдер (n=425) мен биологиялық емес препараттардың әсеріне ұшыраған әйелдерде (n=3497) жүктіліктің жағымсыз нәтижелері салыстырылған зерттеуде туа бітетін ауыр ақаулар қаупінің артқаны байқалған жоқ (ауқымды мүмкіндіктер арақатынасы [OR] = 1,22, 95%-дық СА: 0,79-1,90; мүмкіндіктердің түзетілген арақатынасы (OR) 0,96, 95%-дық СА: 0,58-1,60 елге түзету енгізілгеннен кейін, анасының ауруы, бұрынғы босанулар саны, анасының жас шамасы және жүктілігінің бастапқы мерзімдерінде шылым шегуі). Сонымен қатар, бұл зерттеуден туа біткен болар-болмас ақаулар, мерзімінен бұрын босанулар, өлі туу немесе жүктілігі кезінде этанерцепттің әсеріне ұшыраған әйелдерден туған балаларда өмірінің алғашқы жылындағы инфекциялар қаупінің жоғарылағаны анықталмады.

Соған байланысты, Энбрел Лио препаратын жүктілік кезінде тек айқын қажеттілігі болған жағдайда ғана қолдану керек.

Этанерцепт плацента арқылы өтеді және жүктілігі кезінде этанерцептті қабылдаған пациент әйелдерден туған нәрестелердің қан сарысуында анықталады. Бұл құбылыстың клиникалық тұрғыдан маңыздылығы белгісіз, алайда, ондай сәбилерде инфекция қаупі жоғарылауы мүмкін. Әдетте, сәбилерге анасы Энбрел Лио препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 12 ай ішінде тірі вакциналарды енгізу ұсынылмайды.

Бала емізу

Тері астына енгізілгеннен кейін этанерцепт әйелдің емшек сүтіне өтетіндігі анықталды. Емізіп жүрген егеуқұйрықтарда тері астына енгізілгеннен кейін этанерцепт сүтке бөлінген және балаларының сарысуында анықталған. Иммуноглобулиндер, көптеген дәрілік препараттар сияқты, әйелдің сүтіне бөлініп шығуы мүмкін болғандықтан, емшек ерудің бала үшін пайдасы мен емнің әйел үшін пайдасын ескере отырып, бала емізуді тоқтату не болмаса Энбрел Лио препаратымен емдеуді тоқтату жөнінде шешім қабылдау қажет.

Анасы ИНФ тежегіштерімен ем алатын емшек еметін балаларға тірі вакциналар енгізуге болмайды.

Фертильділік

Этанерцепттің перинаталдық және постнаталдық уыттылығы және этанерцепттің фертильділікке және жалпы репродуктивтік қабілетке әсері жөнінде клиникаға дейінгі деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Энбрел Лио көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе оған елеусіз дәрежеде әсер етеді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу

Анағұрлым кең таралған жағымсыз реакциялар препаратты енгізген орындағы реакциялар (тесілген орынның ауыруы, ісінуі, қышынуы, қызаруы және қан кету), инфекциялар (жоғарғы тыныс жолдарының, бронхит, қуық пен тері жабындарының инъекциялары сияқты), бас ауыруы, аллергиялық реакциялар, аутоантиденелердің түзілуі, қышыну және температура жоғарылауы болды.

Этанерцептті пайдаланғанда ауыр жағымсыз реакциялар жағдайлары да тіркелді. Этанерцепт сияқты ИНФ антагонистері иммундық жүйені бәсеңдетеді, және оларды қолдану организмнің инфекциялар мен қатерлі жаңа түзілімдерге қарсы қорғаныс механизмдеріне теріс әсер етуі мүмкін. Ауыр инфекциялардың дамығаны этанерцептті қабылдаған 100 пациенттің 1-еуінен азында байқалады. Алынған хабарламалар өлімге соқтыратын және өмірге қауіп төндіретін инфекциялар мен сепсис жағдайларын қамтыды. Этанерцептті қолданғанда сүт безінің, өкпенің, тері жабындарының және лимфа түйіндерінің обырын (лимфома) қоса, орналасуы әр түрлі қатерлі жаңа түзілімдер туындаған жағдайлар да тіркелген.

Ауыр гематологиялық, неврологиялық және аутоиммундық реакциялар жағдайлары да тіркелді, ондайларға панцитопения туралы сирек және аплазиялық анемия туралы өте сирек хабарламалар жатады. Этанерцептті қолданғанда орталықтық және шеткері миелинсіздендіретін аурулар сәйкесінше сирек және өте сирек байқалған. Жегінің, жегімен байланысты патологиялық жағдайлардың және васкулиттің сирек жағдайлары тіркелді.

Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес)

Ағзалар жүйелері	Өте жиі $\geq 1/10$	Жиі $\geq 1/100 - < 1/10$ дейін	Жиі емес $\geq 1/1,000 - < 1/100$ дейін	Сирек $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ дейін	Өте сирек $< 1/10,000$	Белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес)
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Инфекция (жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясын, бронхиттерді, циститтерді, тері инфекциясын қоса)*		Ауыр инфекциялар (пневмонияны, теріасты шелмайынның қабынуын, бактериялық артритті, сепсисі және паразиттік инфекцияларды қоса)*	Туберкулез, оппортунистік инфекциялар (инвазивтік зеңдік, протозойлық, бактериялық, әдеттен тыс микобактериялық, вирустық инфекцияларды және <i>Legionella</i> тектес бактериялардан туындаған инфекцияларды қоса) *		В гепатиті вирусының реактивациясы, листериоз
Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған ісіктер (кисталар мен полиптерді қоса)			Терінің меланомалық емес обыры (ТМЕО)* (4.4 бөлімін қараңыз)	Қатерлі меланома (4.4 бөлімін қараңыз), лимфома, лейкоз		Меркель карциномасы (4.4 бөлімін қараңыз), Капоши саркомасы

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Аплазиялық анемия*	Гематофагоцитарлық лимфогистицитоз (макрофагтардың белсенуі синдромы)*
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар		Аллергиялық реакциялар («Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар» қараңыз), аутоантиденелердің түзілуі*	Васкулит (антинейтрофилдік цитоплазмалық антиденелердің түзілуімен жүретін васкулитті қоса)	Ауыр аллергиялық /анафилаксиялық реакциялар (ангионевроздық ісіну, бронх түйілуін қоса), саркоидоз		Дерматомиозит симптомдарының күшеюі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы			ОЖЖ-дағы, таралған склерозды немесе көру жүйкесінің невриті және көлденең миелит сияқты миелинсіздендіретін ауруды білдіретін миелинсіздендіретін үдеріспен байланысты құбылыстар (4.4 бөлімін қараңыз), шеткері миелинсіздендіретін аурулар, Гийен — Барре синдромын, созылмалы қабынумен жүретін миелинсіздендіретін полинейропатияны, миелинсіздендіретін полинейропатияны және мультифокальді моторлық нейропатияны қоса (4.4 бөлімін қараңыз), құрысу ұстамасы		
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар			Увеит, склерит			
Жүрек тарапынан бұзылулар			Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі симптомдарының ушығуы (4.4	Жүректің алғаш анықталған созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) (4.4 бөлімін қараңыз)		

			бөлімін қараңыз)			
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар				Өкпенің интерстициальді ауруы (пневмония мен өкпе фиброзын қоса) *		
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар			Ішектің қабыну ауруы			
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы*	Аутоиммундық гепатит*		
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар		Қышыну, бөртпе	Ангионевроздық ісіну, псориаз (алғаш туындағанын немесе бұрыннан барының ушығуын, сондай-ақ, көбінесе алақандар мен табандарды зақымдауын, пустулалық псориазды қоса), есекжем, псориаз тәрізді бөртпелер	Стивенс-Джонсон синдромы, тері васкулиті (лейкоцитокластық васкулитті қоса), полиморфты эритема, лихеноидтық реакциялар	Уытты эпидермалық некролиз	
Қанқабұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар				Жүйелі қызыл жегінің терідегі түрі, жүйелі қызыл жегінің жеделге жуық түрі, жегі тәрізді синдром		
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Инъекциялардан кейінгі жергілікті реакциялар (қан кетуді,	Пирексия				

	теріасты лық гематом а түзілуін, эритема ны, қышыну ды, ауыруды , ісінуді қоса)*					
--	---	--	--	--	--	--

* Төменнен «Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімін қараңыз.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Қатерлі және лимфопролиферациялық бұзылулар

Белсенді бақыланатын 2 жылдық зерттеуде этанерцептті метотрексатпен біріктіріп қабылдаған 231 пациентті қоса, 6 жыл мерзімге дейінгі клиникалық зерттеулер барысында ревматоидтық артриті бар, этанерцептпен ем қабылдаған 4114 пациентте типтері әр түрлі жүз жиырма тоғыз (129) жаңа қатерлі ісік тіркелді. Бұл клиникалық зерттеулерде байқалған жиілік және аурушаңдық көрсеткіштері зерттеудегі популяция үшін күтілгендермен ұқсас болды. Шамамен 2 жылға созылған, псориаздық артриті бар, этанерцептті қабылдаған 240 пациентті қамтыған клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша қатерлі жаңа түзілімдердің бар болғаны 2 жағдайы туралы хабарланды. Шорбуынданатын спондилиті бар 351 пациентте 2 жылдан астам уақыт бойы жүргізілген клиникалық зерттеулерде, этанерцептті қабылдаған пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдердің 6 жағдайы тіркелді. Салыстырмалы жасырын және ашық зерттеулерде түйіндақты псориазы бар, этанерцептпен 2,5 жылға дейін ем қабылдаған 2711 пациенттен тұратын топта қатерлі жаңа түзілімдердің 30 жағдайы және терінің меланомалық емес обырының 43 жағдайы тіркелді.

Ревматоидтық артриті, псориаздық артриті, шорбуынданатын спондилиті және псориазы бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде 7416 пациенттен тұратын, этанерцептпен ем қабылдаған топта 18 лимфома жағдайы тіркелді.

Тіркеуден кейінгі кезеңде алуан түрлі қатерлі жаңа түзілімдер жағдайлары да (сүт безі мен өкпенің обырын, сондай-ақ, лимфоманы қоса) тіркелді (4.4 бөлімін қараңыз).

Инъекция орнындағы реакциялар

Ревматизм аурулары бар, этанерцептті қабылдаған пациенттерде инъекция орнындағы реакциялар плацебо тобымен салыстырғанда айтарлықтай жиірек туындады (9%-бен салыстырғанда 36%). Инъекция орнындағы реакциялар, әдетте, препаратты қолданудың алғашқы айында туындады. Орташа ұзақтығы шамамен 3 күннен 5 күнге дейін құрады. Көпшілік жағдайларда этанерцептті қабылдаған пациенттерде инъекция орнындағы реакциялар туындағанда ем жүргізілмеген, және препаратпен ем қабылдаған пациенттердің көпшілігі кортикостероидтар, немесе пероральді антигистаминдік препараттар сияқты жергілікті қолдануға арналған дәрілерді пайдаланған. Бұдан өзге, кейбір пациенттерде инъекция орнында реакциялар қайта туындаған, оларға алдыңғы инъекция орындарында реакциялардың бір мезгілде пайда болуымен қатар, соңғы инъекция орнындағы тері реакциясы тән болды. Ондай реакциялар әдетте, өтпелі болды және емдеу кезінде қайтадан туындамады.

Түйіндақты псориазы бар пациенттердегі бақыланатын зерттеулерде емдеудің алғашқы 12 аптасы ішінде инъекция орнындағы реакциялар плацебо қабылдаған 3,4% пациентпен салыстырғанда, этанерцептпен ем қабылдаған шамамен 13,6% пациентте дамыған.

Ауыр инфекциялар

Плацебо бақыланатын зерттеулерде ауыр (өлімге соқтыратын, өмірге қауіп төндіретін немесе ауруханаға жатқызуды немесе антибиотиктерді вена ішіне қолдануды қажет

ететін) инфекциялар жиілігінің артқаны байқалған жоқ. Ревматоидтық артриті бар, этанерцептті 48 айға дейінгі мерзім бойына қабылдаған 6.3% пациентте тіркелген ауыр инфекциялар абсцесті (орналасуы әр түрлі), бактериемияны, бронхитті, бурситті, теріасты шелмайының қабынуын, холециститті, диареяны, дивертикулитті, эндокардитті (болжамды), гастроэнтеритті, В гепатитін, зостер герпесін, аяқтардың ойық жарасын, ауыз қуысының инфекциясын, остеомиелитті, отитті, перитонитті, пневмонияны, пиелонефритті, сепсисті, сепсистік артритті, синуситті, тері инфекциясын, терінің ойық жарасын, несеп шығару жолдарының инфекциясын, васкулитті және жара инфекциясын қамтыды. 2 жылға созылған, белсенді бақыланатын, пациенттер этанерцептпен монотерапияны, метотрексатпен монотерапияны немесе метотрексатпен біріктірілген этанерцептпен ем қабылдаған зерттеуде, ауыр инфекциялардың жиілігі түрлі емдеу топтарында ұқсас болды. Дегенмен, Энбрел Лио препаратын метотрексатпен біріктіріп қолдану инфекциялар жиілігінің артуымен қатар жүруі мүмкін екендігін жоққа шығаруға болмайды.

Плацебо бақыланатын зерттеулерде 24 аптаға дейінгі мерзім ішінде түйіндақты псориазды емдеу үшін этанерцептпен ем қабылдаған пациенттер мен плацебо қабылдаған пациенттер арасында инфекциялардың жиілігінде айырмашылықтар анықталған жоқ. Этанерцептпен ем қабылдаған пациенттердегі ауыр инфекциялар теріасты шелмайының қабынуын, гастроэнтеритті, пневмонияны, холециститті, остеомиелитті, гастритті, аппендицитті, стрептококтық фасциитті, миозитті, сепсистік шокты, дивертикулит пен абсцесті қамтыды. Псориаздық артриттің салыстырмалы жасырын және ашық зерттеулерінде 1 пациентте ауыр инфекция (пневмония) тіркелді. Этанерцептті қолданғанда бактериялардан, микобактериялардан (соның ішінде туберкулез), вирустардан және зеңдерден туындаған ауыр және өлімге соқтыратын инфекциялар тіркелді. Кейбіреулері ревматоидтық артриттен өзге, бейімдейтін негізгі аурулары (мысалы, анамнезінде қант диабеті, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі, белсенді немесе созылмалы инфекциялары болған) бар пациенттерде этанерцептпен емдеу басталғаннан кейін бірнеше апта ішінде тіркелген (4.4 бөлімін қараңыз). Энбрел Лио препаратымен емдеу сепсис диагнозы анықталған пациенттерде өлім санын арттыруы мүмкін.

Этанерцептті қолданумен байланысты оппортунистік, соның ішінде инвазивтік зеңдік, паразиттік (протозойлық түрін қоса), вирустық (зостер герпесін қоса) және бактериялық (*Listeria* және *Legionella* тектес бактериялардан туындаған инфекцияларды қоса) инфекциялар жағдайлары, сондай-ақ, әдеттен тыс микобактериялық инфекциялар тіркелді. Клиникалық зерттеулер деректерінің біріктірілген пулында оппортунистік инфекциялардың туындауының жалпы жиілігі этанерцептті қабылдаған 15 402 пациентте 0,09% құрады. Экспозициясы бойынша түзетілген жиілігі 100 пациент – жыл үшін 0,06 құбылысты құрады. Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде бүкіл әлемдегі оппортунистік инфекциялардың барлық клиникалық жағдайларының шамамен жартысы инвазивтік зеңдік инфекциялармен байланысты болды. Инвазивтік зеңдік инфекциялары көбінесе *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* және *Histoplasma* тектес зеңдерден туындағандар болды. Инвазивтік зеңдік инфекциялары оппортунистік инфекциялар дамыған пациенттер арасындағы өлім жағдайларының жартысынан көбіне себеп болды. Өлім жағдайларының көпшілігі *Pneumocystis* тектес зеңдерден туындаған пневмониясы, нақты анықталмаған жүйелі зеңдік инфекциясы және аспергиллезі бар пациенттерде тіркелді (4.4 бөлімін қараңыз).

Аутоантиденелер

Бірнеше уақыт нүктелерінде аутоантиденелерді анықтау мақсатында ересек пациенттердің қан сарысуы үлгілері талданды. Ревматоидтық артриті бар, антинуклеарлық антиденелерге (АНА) талдау жүргізілген пациенттер арасында жаңа АНА ($\geq 1:40$) плацебо қабылдағандардағыға (5%) қарағанда, этанерцептті қабылдағандарда жиірек (11%) байқалды. Екі тізбекті ДНҚ-ға жаңа антиденелер түзілген

пациенттердің пайыздық үлесі радиоиммунологиялық талдаудың көмегімен (плацебо қабылдаған 4% пациентпен салыстырғанда, этанерцептпен ем қабылдаған 15% пациент) және *Crithidia luciliae* жасушаларында иммунофлуоресценттік талдаудың көмегімен (плацебо қабылдаған пациенттерде екі тізбекті ДНҚ-ға антиденелердің болмауымен салыстырғанда, этанерцептпен ем қабылдаған 3 % пациент) бағалаған кезде де жоғары болды. Этанерцептпен ем қабылдаған, кардиолипінге қарсы антиденелер түзілген пациенттердің үлесі, плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, осы сияқты артық болды. Этанерцептпен ұзақ емдеудің аутоиммундық аурулар дамуына ықпалы белгісіз.

Ревматоидтық факторға қатысты талдау нәтижесі оң, жегітәрізді синдромның немесе бөртпелердің туындауымен бір мезгілде басқа аутоантиденелер түзілген пациенттерді қоса, пациенттерде сирек жағдайлары тіркелді, ол клиникалық көріністері мен биопсиясы бойынша терідегі жеделге жуық қызыл жегіге немесе дискоидтық жегіге сәйкес келеді.

Панцитопения және аплазиялық анемия

Тіркеуден кейінгі кезең ішінде панцитопения және аплазиялық анемия жағдайлары тіркеліп, олардың кейбіреулері өлімге соқтырды (4.4 бөлімін қараңыз).

Өкпенің интерстициальді ауруы

Этанерцепттің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде барлық көрсетілімдері кезінде этанерцептті метотрексатпен қатарлас емдеусіз қабылдап жүрген пациенттерде өкпенің интерстициальді ауруының туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 0,06% құрады (туындау жиілігінің санаты «сирек»). Этанерцептпен және метотрексатпен қатарлас емдеуге мүмкіндік болған бақыланатын клиникалық зерттеулерде өкпенің интерстициальді ауруының туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 0,47% құрады (туындау жиілігінің санаты «жиі емес»). Тіркеуден кейінгі кезең ішінде өкпенің интерстициальді ауруы (пневмония мен өкпе фиброзын қоса) жағдайлары тіркеліп, олардың кейбіреулері өлімге соқтырды.

Анакинрамен қатарлас емдеу

Ересек пациенттер этанерцептпен және анакинрамен қатарлас ем қабылдаған зерттеулерде, этанерцептті монотерапия түрінде қолданумен салыстырғанда, ауыр инфекциялар жиілігінің жоғарырақ болғаны байқалды және 2% пациентте (3/139) нейтропения дамыған (нейтрофилдердің абсолюттік мөлшері $<1000/\text{мм}^3$). Нейтропения кезінде бір пациентте теріасты шелмайының қабынуы дамып, ол ауруханаға жатқызылғаннан кейін қайтқан (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы

Этанерцепт препаратының бақыланатын клиникалық зерттеулерінің салыстырмалы жасырын кезеңдері кезінде барлық көрсетілімдерінде метотрексатпен қатарлас емдеусіз этанерцептті қабылдап жүрген пациенттерде бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы түріндегі жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 0,54% құрады (туындау жиілігінің санаты «жиі емес»). Этанерцептпен және метотрексатпен қатарлас емдеуге мүмкіндік болған бақыланатын клиникалық зерттеулердің салыстырмалы жасырын кезеңдері кезінде бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы түріндегі жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 4,18% құрады (туындау жиілігінің санаты «жиі»).

Аутоиммундық гепатит

Этанерцепттің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде барлық көрсетілімдері кезінде этанерцептті метотрексатпен қатарлас емдеусіз қабылдап жүрген пациенттерде аутоиммундық гепатиттің туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 0,02% құрады (туындау жиілігінің санаты «сирек»). Этанерцептпен және метотрексатпен қатарлас емдеуге мүмкіндік болған бақыланатын клиникалық зерттеулерде аутоиммундық гепатиттің туындау жиілігі (ауруға шалдығу үлесі) 0,24% құрады (туындау жиілігінің санаты «жиі емес»).

Балалар жасындағы пациенттер

Балалар жасындағы, ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттердегі жағымсыз әсерлер

Жалпы алғанда балалар жасындағы, ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттердегі жағымсыз құбылыстар жиілігі мен типі жағынан ересектерде байқалған осындайлармен ұқсас болды. Ересектерден айырмашылықтары мен өзіне тән басқа ерекшеліктері келесі тармақтарда талқыланады.

Клиникалық зерттеулерде 2 жастан 18 жасқа дейінгі, ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттерде байқалған инфекциялардың типтері әдетте, жеңіл және орташа ауырлық дәрежесінде болды және әдетте, балалар жасындағы пациенттердің амбулаториялық популяциясында байқалатындармен ұқсас болды. Ауыр жағымсыз құбылыстар туралы хабарламалар асептикалық менингиттің асқынуларсыз басылған белгілерімен және симптомдарымен жүретін желшешекті (4.4 бөлімін қараңыз), аппендицитті, гастроэнтеритті, депрессияны/тұлғалық бұзылыстарды, терінің ойық жараларын, эзофагит/гастритті, А тобы стрептококтарынан туындаған сепсистік шокты, I типті қант диабеті және жұмсақ тіндердің инфекциялары мен операциядан кейінгі жара инфекциясын қамтыды.

Ювенильді идиопатиялық артриті бар, 4 жастан 17 жасқа дейінгі балалардағы бір зерттеуде 69 баланың 43-інде (62%) этанерцептпен емдеу кезінде 3 ай зерттеуден (1 бөлімі, ашық) кейін инфекция тіркелген, бұл ретте инфекциялардың жиілігі мен ауырлық дәрежесі қосымша ашық зерттеудің 12 айлық фазасын аяқтап шыққан 58 пациенттегіге ұқсас болды. Ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттердегі жағымсыз құбылыстардың типтері мен үлестері ревматоидтық артриті бар ересек пациенттерде этанерцептті зерттеулердегі осындайлармен ұқсас болды, сонымен қатар көпшілігінің ауырлық дәрежесі орташа болды. Бірнеше жағымсыз құбылыс ревматоидтық артриті бар 349 ересек пациентпен салыстырғанда, ювенильді идиопатиялық артриті бар, этанерцептті 3 ай бойы қабылдаған 69 пациентте жиірек тіркелді. Ол құбылыстар бас ауыруын (19% пациент, пациент-жыл үшін 1,7 құбылыс), жүрек айнуын (9%, пациент-жыл үшін 1,0 құбылыс), іш ауыруын (19%, пациент-жыл үшін 0,74 құбылыс) және құсуды (13%, пациент-жыл үшін 0,74 құбылыс) қамтыды.

Ювенильді идиопатиялық артритті клиникалық зерттеулерде макрофагтардың белсенуі синдромының 4 жағдайы тіркелді.

Балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттердегі жағымсыз әсерлер

Түйіндақты псориазы бар, 4 жас пен 17 жас аралығындағы 211 баладағы 48 апталық зерттеуде тіркелген жағымсыз құбылыстар түйіндақты псориазы бар ересектердегі осының алдындағы зерттеулердегі осындайлармен ұқсас болды.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Ревматоидтық артриті бар пациенттерде дозасын шектейтін уыттылығының қандай-да бір белгілері байқалған жоқ. Ревматоидтық артриті бар пациенттерде вена ішіне енгізілген ең жоғары дозасы 32 мг/м², кейіннен аптасына екі рет тері астына 16 мг/м² құрады.

Ревматоидтық артриті бар пациенттің этанерцептті 62 мг 3 апта бойы тері астына аптасына екі рет қателесіп енгізуінің бір жағдайы байқалған, жағымсыз әсерлер туындамаған.

Энбрел Лио препаратының антидоты жоқ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Альфа - ісіктерінің некрозы факторы (ИФ- α) тежегіштері. Этанерцепт.

АТХ коды L04AB01

Ісік некрозы факторы-альфа (ИФ- α) ревматоидтық артрит кезіндегі қабыну үдерісін демеп тұратын негізгі цитокин болып табылады. Псориаздық артриті бар науқастарда синовиальді қабықтар мен псориаздық түйіндақтарда, сондай-ақ, шорбуынданатын спондилиті бар науқастарда плазма мен синовиальді тіндерде ИФ- α деңгейінің жоғарылауы да анықталған. Түйіндақты псориаз кезінде қабынған жасушалармен, соның ішінде Т-жасушалармен инфильтрация терінің зақымданбаған бөліктерімен салыстырғанда, псориаздық түйіндақтарда ИФ- α деңгейінің жоғарылауына түрткі болады. Этанерцепт ИФ- α тері беткейіндегі рецепторлармен байланысуының бәсекелес тежегіші болып табылады, және сол арқылы, ИФ- α биологиялық белсенділігін тежейді. ИФ- α мен лимфотоксин қабынуға ізашар цитокиндер болып табылады, олар жасуша беткейіндегі ісік некрозы факторы- α (ИФрц) екі түрлі рецепторымен байланысады: 55 кДа (р55) және 75 кДа (р75). ИФрц екеуі де организмде табиғи түрде, жарғақшамен байланысқан және еритін түрлерінде болады. Еритін ИФрц ИФ- α биологиялық белсенділігін реттейді.

ИФ- α мен лимфотоксин көбінесе гомотримерлер түрінде келеді, және олардың биологиялық белсенділіктері жасуша беткейіндегі ИФрц айқаспалы бірігуіне тәуелді. Этанерцепт сияқты еритін димерлік рецепторлардың ИФ- α -ға тектестігі мономерлік рецепторларға қарағанда жоғарырақ, және сондықтан да, ИФ- α жасушалық рецепторларымен байланысуының бәсекелестігі күштірек тежегіштері болып табылады. Бұдан өзге, димерлік рецептор құрылымында байланыстыру элементі ретінде иммуноглобулиннің Fc-аймағының пайдаланылуы сарысудан жартылай шығарылу кезеңін ұзартады.

Әсер ету механизмі

Ревматоидтық артрит пен шорбуынданатын спондилит кезінде буындардағы патологиялық өзгерістердің, сондай-ақ, түйіндақты псориаз кезіндегі терінің патологиялық өзгерістерінің елеулі бөлігі ИФ- α бақылап отыратын қабынуға ізашар молекулалар әсерінің нәтижесінде туындайды. Этанерцепттің әсер ету механизмі ИФ- α жасуша беткейіндегі, жасушаның ИФ- α түрткі болатын иммундық жауабының туындауына кедергі келтіретін ИФрц-мен байланысуын бәсекелес тежеуінен тұрады, ол ИФ- α организмдегі белсенділігінің биологиялық тұрғыдан жойылуына ықпал етеді деп шамаланады. Сонымен қатар этанерцепт қосымша молекулалардың бақылауындағы, ИФ- α (мысалы, цитокиндер, адгезия молекулалары немесе протеиназалар) индукциялайтын немесе реттеп отыратын биологиялық жауаптарды модуляциялауы мүмкін.

Фармакодинамикалық әсерлері

Клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі

Бұл бөлімде ревматоидтық артриті бар ересек пациенттерде рандомизацияланған, бақыланатын төрт зерттеу, псориаздық артриті бар ересек пациенттердегі бір зерттеу, шорбуынданатын спондилиті бар ересек пациенттердегі бір зерттеу, рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартриті бар ересек пациенттердегі екі зерттеу, түйіндақты псориазы бар ересек пациенттердегі төрт зерттеу, ювенильді идиопатиялық

артриті бар пациенттердегі үш зерттеу және балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттердегі бір зерттеу барысында алынған деректер берілген.

Ревматоидтық артриті бар ересек пациенттер

Этанерцепттің тиімділігі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде бағаланды. Зерттеуде ревматоидтық артриттің белсенді түрі бар, ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы базистік препараттардың (АМРҚБП) кемінде бір, бірақ төрттен көп емесі тиімсіз болған 234 ересек пациент бағаланды. 10 мг немесе 25 мг дозалардағы этанерцепт немесе плацебо 6 ай қатарынан аптасына екі рет тері астына енгізілді. Бұл бақыланатын сынақтың нәтижелері Американың ревматологтары коллегиясының (American College of Rheumatology (ACR)) критерийлерін пайдалана отырып ревматоидтық артриттің пайыздық жақсаруымен көрсетілді.

ACR критерийлері бойынша 20% және 50% жауап плацебо қабылдаған пациенттердегіге қарағанда, этанерцептпен 3 және 6 ай ем қабылдаған пациенттерде жоғары болды (ACR 20: 3 және 6 айдан соң сәйкесінше: этанерцепт үшін 62% және 59%, плацебо үшін 23% және 11%; ACR 50: ACR критерийлері бойынша этанерцепт үшін сәйкесінше 3 және 6 айдан соң 41% және 40% жауап, плацебо үшін 8% және 5%; $p < 0,01$ плацебомен салыстырғанда этанерцепт үшін барлық уақыт нүктелерінде ACR критерийлері бойынша 20% және 50% жауап үшін).

Этанерцептті қабылдаған пациенттердің шамамен 15 %-ы плацебо тобындағы 5 %-дан аз пациентпен салыстырғанда, 3-інші және 6-ыншы айларда ACR критерийлері бойынша 70 % жауапқа қол жеткізді. Этанерцептті қабылдаған пациенттерде, клиникалық жауап әдетте, емдеуді бастағаннан кейін 1–2 аптадан соң көрініс берді және үнемі дерлік 3 айдан соң туындап отырған. Әсерінің дозасына тәуелділігі байқалды; препаратты 10 мг дозада қолданғанда алынған нәтижелер плацебо мен дозасы 25 мг арасындағы аралық мәндер болды. Этанерцепт ревматоидтық артрит белсенділігінің таңертеңгі сіресу сияқты ACR жауап критерийлеріне кірістірілмеген басқа көрсеткіштері кезіндегідей, ACR критерийлерінің барлық компоненттерінде плацебодан едәуір асып түсті. Еңбекке қабілетсіздікті, тіршілік тонусын, ақыл-ой саулығын, жалпы денсаулық жағдайын және артритпен байланысты денсаулық жағдайын бағалауға арналған қосалқы бөлімдерден тұратын Денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнаманы (HAQ) толтыру сынақ барысында әр 3 ай сайын жүргізілді. Денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнаманың (HAQ) барлық қосалқы бөлімдері бойынша этанерцептті қабылдаған пациенттерде 3-інші және 6-ншы айлардағы бақылау мәндерімен салыстырғанда жақсару тіркелді.

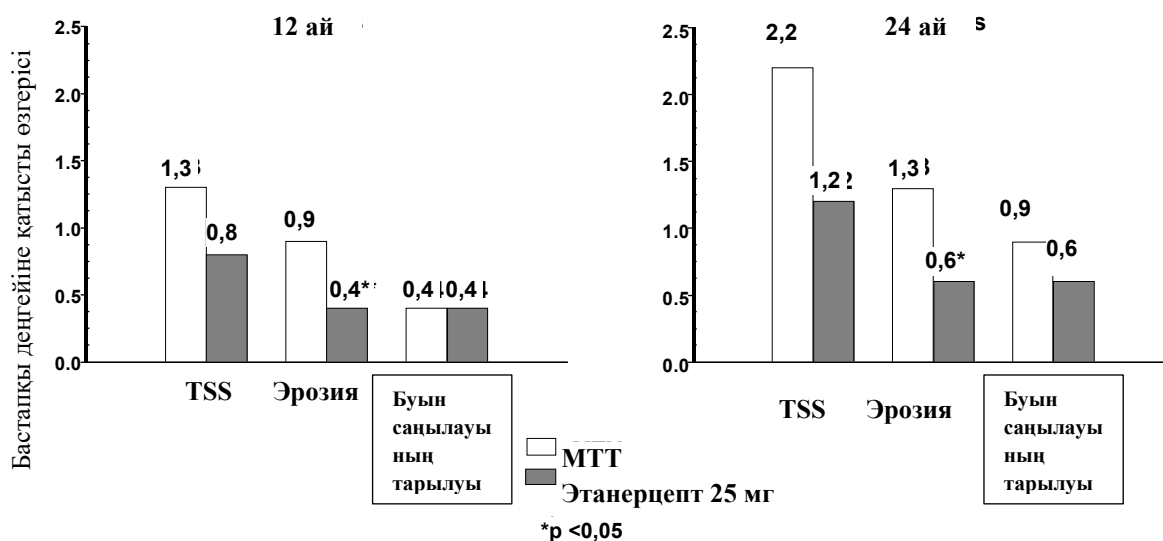
Этанерцептпен емдеу аяқталғаннан кейін артрит симптомдары, әдетте, бір ай ішінде қайта басталған. Ашық зерттеулердің нәтижелеріне орай, этанерцептпен емдеуді 24 айға дейінгі мерзімге тоқтатқаннан кейін оны қайта бастау этанерцептпен емдеуді үзіліссіз ем ретінде қабылдаған пациенттердегідей шамадағы жауапқа алып келді. Ұзаққа созылған тұрақты жауап пациенттер этанерцептті үзіліссіз қабылдаған кеңейтілген ашық зерттеулерде 10 жылға дейінгі мерзім ішінде байқалды.

Этанерцепттің тиімділігі белсенді ревматоидтық артриті бар (<3 жылға созылған), бұрын ешқашан метотрексатпен ем қабылдамаған 632 пациентте бастапқы ақырғы нүкте ретінде белсенді бақыланатын және салыстырмалы режимде рентгенографиялық бағалаумен рандомизацияланған зерттеуде метотрексаттың тиімділігімен салыстырылды. 10 мг немесе 25 мг дозалардағы 24 айға дейінгі мерзім ішінде этанерцепт аптасына екі рет тері астына (т/а) енгізілді. Метотрексаттың дозалары сынақтың алғашқы 8 аптасы ішінде аптасына 7,5 мг-ден ең жоғарғы, аптасына 20 мг дейін арттырылды, және емдеу 24 айға дейінгі мерзім бойына жалғастырылды. Этанерцепт 25 мг дозада қолданылған 2 апта ішінде әсер ете бастауын қоса клиникалық жақсару, алдыңғы зерттеулерде байқалғандарға ұқсас болды, 24 айға дейінгі мерзім бойына сақталды. Бастапқы деңгейде пациенттерде HAQ сауалнамасы бойынша 1,4-тен 1,5-ке дейінгі

орташа бағаларымен еңбекке қабілетсіздіктің орташа дәрежесі байқалды. 25 мг дозадағы этанерцептпен емдеу 12 айдан соң елеулі жақсаруға алып келді, және шамамен 44% пациент НАQ сауалнамасы бойынша қалыпты (0,5-тен аз) балдарға қол жеткізді. Бұл пайдасы осы зерттеудің 2 жылы бойына сақталды.

Бұл зерттеуде рентгенологиялық буындардың құрылымдық зақымдануын бағалау жүргізілді, ол Шарптың жалпы индексі (TSS) және оның компоненттері шкаласы бойынша бағасының, эрозияны және буын саңылауының тарылуын бағалаудың өзгерісі түрінде көрсетілді. Бастапқы деңгейде, сондай-ақ, 6, 12 және 24 айларда қол басына/білекке рентгенография жүргізілді. Этанерцептті 10 мг дозада енгізу 25 мг дозасындағыға қарағанда, құрылымдық бұзылуларға айтарлықтай аз әсер етті. Этанерцепт 25 мг дозада қолданылғанда эрозия көрсеткіштері бойынша 12 айдан кейін де, 24 айдан кейін де метотрексаттан едәуір асып түсті. TSS және буын саңылауының тарылуын бойынша метотрексат пен 25 мг дозадағы этанерцептті қолдану арасындағы айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан елеулі болды. Ол нәтижелер келесі суретте көрсетілген.

Рентгенологиялық критерийлер бойынша үдеуі: <3 жылға созылған РА бар пациенттерде метотрексатпен салыстырғанда этанерцептті қолдану



Басқа бір салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, белсенді бақыланатын зерттеуде метотрексаттан басқа, ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы кемінде 1 базистік препаратқа (АМРҚБП) жеткіліктен аз жауап байқалған 682 ересек пациентте 6 айдан 20 жылға дейін (орташа алғанда 5 жылға) созылған ревматоидтық артриттің белсенді түрімен бір мезгілде бастағанда, этанерцептті монотерапия түрінде (аптасына екі рет 25 мг), метотрексатты монотерапия түрінде (аптасына 7,5-тен 20 мг дейін, орташа дозасы 20 мг) және этанерцепт пен метотрексат біріктірілімін қолданғанда рентгенологиялық критерийлер бойынша клиникалық тиімділігі, қауіпсіздігі және РА үдеуі салыстырылды.

Метотрексатпен біріктірілген этанерцептпен емдеу тобындағы пациенттерде АCR критерийлері бойынша екі монотерапия тобындағы пациенттердегіге қарағанда едәуір жоғары 20 %, 50 % және 70 % жауап және 24 және 52 апталарда DAS және НАQ көрсеткіштері бойынша жақсару байқалды (нәтижелері келесі кестеде келтірілген). 24 айдан соң да, этанерцепт пен метотрексатты монотерапия түрінде қолданумен

салыстырғанда этанерцептті метотрексатпен біріктіріп қолданудың айтарлықтай артықшылықтары байқалды.

12 ай ішіндегі клиникалық тиімділігінің нәтижелері: 6 айдан 20 жылға дейін созылған РА бар пациенттерде этанерцепт пен метотрексат біріктірілімін этанерцептпен монотерапиямен және метотрексатпен монотерапиямен салыстыру

Ақырғы нүкте	Метотрексат (n = 228)	Этанерцепт (n = 223)	Этанерцепт + Метотрексат (n = 231)
ACR критерийлері бойынша емге жауап^a			
ACR 20	58,8 %	65,5%	74,5 % †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Бастапқы балы ^b	5,5	5,7	5,5
52 аптадағы балы ^b	3,0	3,0	2,3†,φ
Ремиссия ^b	14%	18%	37 %†,φ
HAQ			
Бастапқы деңгейі	1,7	1,7	1,8
52 апта	1,1	1,0	0,8†,φ

а: Зерттеуге қатысудың 12 айлық кезеңін аяқтамаған пациенттер, емге жауап бермеген пациенттер ретінде қарастырылды.

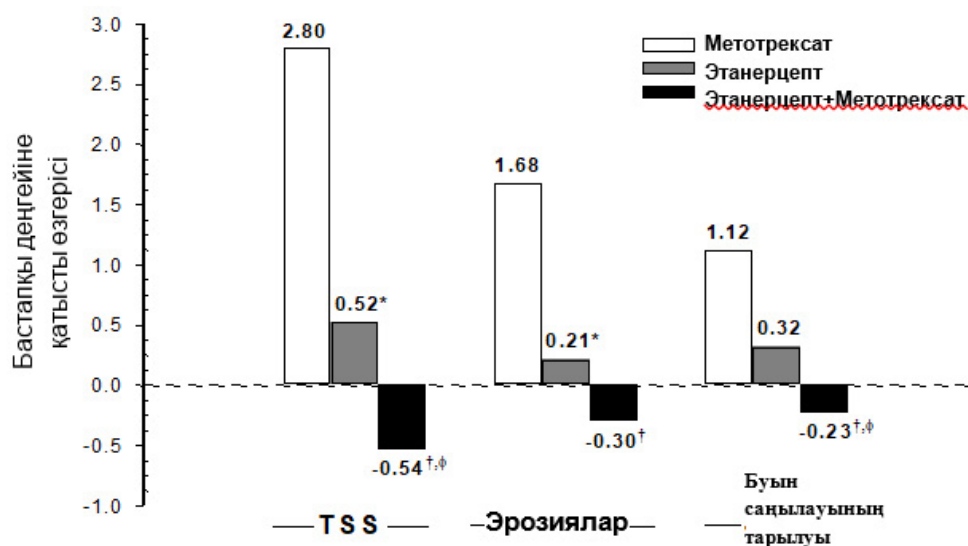
б: Ауру белсенділігі индексінің көрсеткіштері (DAS) орташа мәндер түрінде берілген.

С: Ремиссиясы DAS <1,6 мәні ретінде анықталады.

р-мәндерін жұптап салыстыру: этанерцепт пен метотрексаттың біріктірілімін метотрексатпен салыстыру үшін † = p <0,05 және этанерцепт пен метотрексаттың біріктірілімін этанерцептпен салыстыру үшін φ = p <0,05.

Рентгенологиялық критерийлер бойынша үдеуі 12 айда метотрексат тобындағыға қарағанда, этанерцепт тобында едәуір аз болды, ал препараттардың біріктірілімін қолдану рентгенологиялық критерийлер бойынша үдеуінің баяулауына қатысты препараттардың кез келгенмен монотерапияға қарағанда едәуір жақсырақ болды (төмендегі суретті қараңыз).

Рентгенологиялық критерийлер бойынша үдеуі: РА бар пациенттерде этанерцептті қолдануды метотрексатпен, этанерцептті метотрексатпен біріктіріп қолданумен салыстыру 6 айдан 20 жылға дейін (12 айдан кейінгі нәтижелер)



p-мәндерін жұптап салыстыру: этанерцепт пен метотрексатты салыстыру үшін $* = p < 0,05$, этанерцепт пен метотрексаттың біріктірілімін метотрексатпен салыстыру үшін $† = p < 0,05$, сондай-ақ, этанерцепт пен метотрексаттың біріктірілімін этанерцептпен салыстыру үшін $\phi = p < 0,05$.

24 айдан соң да, этанерцепт пен метотрексатты монотерапия түрінде қолданумен салыстырғанда этанерцептті метотрексатпен біріктіріп қолданудың едәуір артықшылықтары байқалды. Осы сияқты, 24 ай емдеуден соң метотрексатпен монотерапиямен салыстырғанда этанерцептпен монотерапияның елеулі артықшылығы да байқалды.

Зерттеуге қатысуды кез келген себептен тоқтатқан пациенттердің барлығы ауруы үдегендер ретінде қарастырылған талдауда, 24 айдан кейін үдеу болған пациенттердің пайыздық үлесі (Шарптың жалпы индексінің өзгерісі [TSS] $\leq 0,5$) этанерцептпен және метотрексатпен монотерапия топтарымен салыстырғанда, метотрексатпен біріктірілген этанерцепт қолданылған топта көбірек болды (сәйкесінше 62%, 50% және 36%; $p < 0,05$). Этанерцепт пен метотрексатты монотерапия түрінде қолдану арасындағы айырмашылық та елеулі болды ($p < 0,05$). Зерттеудегі 24 айлық емдеу курсынан толықтай өткен пациенттер арасында, аурудың үдеуінің болмау жиілігі сәйкесінше 78%, 70% және 61% құрады.

Аптасына бір рет 50 мг дозадағы (25 мг-ден теріастылық екі инъекциясы) этанерцептті қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі белсенді РА бар 420 пациенттегі салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде бағаланды. Бұл зерттеуде 53 пациент плацебо қабылдады, 214 пациент этанерцептті аптасына бір рет 50 мг дозада қабылдады және 153 пациент этанерцептті аптасына екі рет 25 мг дозада қабылдады. Этанерцептпен емдеудің екі режимінің қауіпсіздігі мен тиімділігінің бейіндері 8 аптада РА белгілері мен симптомдарына әсерлері жағынан салыстырымды болды; 16 аптадағы деректер емдеудің екі кестесі арасында салыстырымдылықты (тиімділігі аз еместігін) көрсетпеді.

Псориаздық артриті бар ересек пациенттер

Этанерцепттің тиімділігі, псориаздық артриті бар 205 пациенттегі рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде бағаланды. Пациенттер 18-ден 70-ке дейінгі жаста болды және белсенді псориаздық артриттің (ісінген буындар ≥ 3 және буындар пальпациясы кезінде ауырсыну ≥ 3) келесі түрлерінің кемінде біреуінен зардап шегіп жүрген: (1) дистальді бунақ аралық (ДБА) буындардың қамтылуы, (2) полиартикулярлық артрит (ревматоидтық түйіндердің болмауы және псориаздың болуы), (3) мутиляцияланатын артрит, (4) асимметриялық псориаздық артрит немесе (5)

шорбуынданатынға ұқсас спондилоартрит. Сонымен қатар пациенттерде диаметрі ≥ 2 см мақсатты зақымдану ошағының критерийлеріне сәйкес келетін түйіндақты псориаз байқалды. Пациенттер бұрын КҚСП-мен (86%), АМРҚБП (80%) және кортикостероидтармен (24%) ем қабылдаған. Зерттеу басталған сәтте метотрексатпен ем қабылдаған (≥ 2 ай бойы тұрақты емделген) пациенттерде метотрексатты қабылдауды тұрақты, аптасына ≤ 25 мг дозада жалғастыруына мүмкіндік болды. 25 мг дозадағы этанерцепт (ревматоидтық артриті бар пациенттердегі дозалары ауқымын анықтау мақсатындағы зерттеулер нәтижелерінің негізінде) немесе плацебо 6 ай бойы аптасына екі рет т/а енгізілді. Салыстырмалы жасырын зерттеудің соңында пациенттердің жалпы ұзақтығы 2 жылға дейінгі ұзақмерзімді ашық, кеңейтілген зерттеуге кіруіне мүмкіндігі болды.

Клиникалық жауаптар АСР критерийлері бойынша 20%, 50% және 70% жауапқа қол жеткізген пациенттердің пайызы және псориаздық артриттің еміне жауап критерийлері бойынша жақсаруының пайыздық көрсеткіштері (PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria) түрінде көрсетілді. Нәтижелері төмендегі кестеде берілген.

Плацебо-бақыланатын зерттеудегі псориаздық артриті бар пациенттердің емдеуге жауаптары

	Пациенттердің пайызы	
	Плацебо n = 104	Этанерцепт ^a n = 101
Псориаздық артрит кезіндегі жауап		
АСР 20		
3 ай	15	59 ^б
6 ай	13	50 ^б
АСР 50		
3 ай	4	38 ^б
6 ай	4	37 ^б
АСР 70		
3 ай	0	11 ^б
6 ай	1	9 ^в
PsARC		
3 ай	31	72 ^б
6 ай	23	70 ^б

а: Этанерцепт аптасына екі рет 25 мг дозада т/а

б) $p < 0,001$, плацебомен салыстырғандағы этанерцепт

в) $p < 0,01$, плацебомен салыстырғандағы этанерцепт

Псориаздық артриті бар, этанерцептті қабылдаған пациенттер арасында клиникалық жауап бірінші қабылдау кезінде (4 апта) байқалды және емдеудің 6 айы бойына сақталды. Этанерцепт ауру белсенділігінің барлық көрсеткіштері бойынша плацебодан едәуір асып түсті ($p < 0,001$), және метотрексатпен қатарлас немесе онсыз емдегенде жауап бірдей болды. Псориаздық артриті бар пациенттердің өмір сапасы әрбір уақыт нүктесінде, денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнама (HAQ) бойынша мүгедектік индексі пайдалана отырып бағаланды. Псориаздық артриті бар, этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде мүгедектік индексі плацебомен салыстырғанда әрбір уақыт нүктесінде едәуір жақсарған ($p < 0,001$).

Псориаздық артрит кезіндегі зерттеуде рентгенологиялық өзгерістері бағаланды. Бастапқы деңгейде, сондай-ақ 6, 12 және 24 айларда қол басы мен білектерге рентгенография жүргізілді. 12 айдан кейінгі Шарптың модификацияланған жалпы индексі (TSS) көрсеткіштері төмендегі кестеде берілген. Зерттеуге қатысуды кез келген себептен тоқтатқан пациенттердің барлығы ауруы үдегендер деп қарастырылған талдауда, үдеусіз пациенттердің пайыздық үлесі (Шарптың жалпы индексінің өзгерісі [TSS] $\leq 0,5$) 12 айда плацебо тобымен салыстырғанда, этанерцептті қолданған топта көбірек болды (47%-бен салыстырғанда сәйкесінше 73%; $p \leq 0,001$). Емді екінші жыл бойына жалғастырған пациенттерде аурудың рентгенологиялық критерийлер бойынша үдеуіне этанерцепттің ықпалы сақталды. Полиартикулярлық симметриялық артриті бар пациенттерде шеткері буындар зақымдануының үдеуі баяулағаны байқалды.

Шарптың жалпы индексінің бастапқы шамасына қатысты орташа жылдық өзгерісі (СҚ)

Уақыт	Плацебо (n = 104)	Этанерцепт (n = 101)
12 ай	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

СҚ — стандартты қателік.

a) $p < 0,0001$.

Этанерцептпен емдеу салыстырмалы жасырын кезең барысында функционалдық статустың жақсаруына алып келді, және бұл көбінесе, 2 жылға дейінгі әсерінің ұзағырақ кезеңі бойына сақталды.

Зерттеуге қатысқан пациенттер санының көп болмауы себепті, шорбуынданатынға ұқсас спондилиті және псориаздық артропатияның мутиляцияланатын түрі бар пациенттерде этанерцепттің тиімділігін көрсететін деректер көлемі жеткіліксіз алынды.

Псориаздық артриті бар пациенттерде аптасына бір-екі рет 50 мг дозалау режимімен зерттеулер жүргізілген жоқ. Пациенттердің бұл популяциясында препаратты аптасына бір рет дозалау режимінде қолданудың тиімділігінің дәлелдері шорбуынданатын спондилиті бар пациенттердегі зерттеуден алынған деректерге негізделді.

Шорбуынданатын спондилиті бар ересек пациенттер

Этанерцепттің шорбуынданатын спондилит кезіндегі тиімділігі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын 3 зерттеудің барысында бағаланды, оларда аптасына екі рет 25 мг дозадағы этанерцепттің қолданылуы плацебомен салыстырылды. Зерттеулерге барлығы 401 пациент кірістіріліп, олардың ішінен 203 пациент этанерцептпен ем қабылдады. Ол зерттеулердің көпшілігі (n=277) 18 жас пен 70 жас аралығындағы, ВАШ бойынша таңертеңгі сіресудің орташа ұзақтығы мен қарқындылығы үшін визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша ≥ 30 балл ретінде анықталған, плюс келесі 3 параметрдің кемінде 2-еуі: пациенттің жағдайының жалпы бағасы; түнде арқаның ауыруы мен жалпы алғандағы арқа ауыруының ВАШ бойынша балдарының орташа мәні; шорбуынданатын спондилит үшін Бат функционалдық индексі (BASFI) бойынша 10 сауал үшін орташа балы ≥ 30 балл, белсенді шорбуынданатын спондилиті бар пациенттерді қамтыды. АМРҚБП, ҚҚСП немесе кортикостероидтарды қабылдаған пациенттердің, оларды тұрақты дозаларында қабылдауды жалғастыра беруіне мүмкіндігі болды. Омыртқа бағанының толық шорбуындауымен пациенттер бұл зерттеуге кірістірілмеді. 25 мг дозадағы этанерцепт (ревматоидтық артриті бар пациенттердегі дозаларының ауқымын анықтау мақсатындағы зерттеулер нәтижелерінің негізінде) немесе плацебо 138 пациентке 6 ай бойы аптасына екі рет тері астына енгізілді.

Тиімділігінің негізгі көрсеткіші (ASAS 20) шорбуынданатын спондилитті бағалау шкаласының (ASAS) 4 бөлімінің кемінде 3-еуі бойынша $\geq 20\%$ жақсару (пациенттің ауруды жалпы бағалауы, арқаның ауыруы, BASFI индексі және қабыну) және шкаланың

қалған домендері бойынша нашарлаудың болмауы болды. ASAS 50 және 70 жауаптары да сол — сәйкесінше 50% немесе 70% жақсару критерийлері бойынша анықталды. Плацебомен салыстырғанда, этанерцептпен емдеу ем басталғаннан кейін 2 аптадан соң ақ ASAS 20, ASAS 50 жән ASAS 70 көрсеткіштері бойынша елеулі жақсаруларға алып келді.

Плацебо-бақыланатын зерттеудегі шорбуынданатын спондилиті бар пациенттерде емге жауап		
	Пациенттердің пайызы	
Шорбуынданатын спондилит кезіндегі жауап	Плацебо N = 139	Этанерцепт N = 138
ASAS 20		
2 апта	22	46 ^a
3 ай	27	60 ^a
6 ай	23	58 ^a
ASAS 50		
2 апта	7	24 ^a
3 ай	13	45 ^a
6 ай	10	42 ^a
ASAS 70		
2 апта	2	12 ^b
3 ай	7	29 ^b
6 ай	5	28 ^b
а) $p < 0,001$, плацебомен салыстырғандағы этанерцепт		
б) $p = 0,002$, плацебомен салыстырғандағы этанерцепт		

Шорбуынданатын спондилиті бар, этанерцептті қабылдаған пациенттер арасында, клиникалық жауап алғашқы қабылдау кезінде (2 аптада) байқалды және 6 ай емдеу бойына сақталды. Жауаптар бастапқы деңгейде қатарлас дәрілік препараттарды қабылдаған немесе қабылдамаған пациенттерде ұқсас болды.

Осыған ұқсас нәтижелер шорбуынданатын спондилиті бар пациенттердегі шағын 2 зерттеуде алынды.

Белсенді шорбуынданатын спондилиті бар 356 пациент қатысқан салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде этанерцептті аптасына екі рет 25 мг дозада қолданумен салыстырғанда, төртінші зерттеуде аптасына бір рет 50 мг дозадағы (25 мг-ден екі т/а инъекциясы) этанерцептті қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланды. Аптасына бір рет 50 мг және аптасына екі рет 25 мг дозада қолданғанда препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігінің бейіндері ұқсас болды.

Рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартриті бар ересек пациенттер I зерттеу

Рентгенологиялық өзгерістерсіз аксиальді спондилоартриті (ре-АкСпА) бар пациенттерде этанерцепттің тиімділігі 12 аптаға созылған рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеудің аясында бағаланды. Зерттеуде белсенді ре-АкСпА бар (18 жастан 49 жасқа дейінгі), аксиальді спондилоартрит үшін ASAS бойынша жіктеме критерийлеріне сәйкес келетін, бірақ АС үшін Нью-Йорктың модификацияланған критерийлеріне сәйкес келмейтін пациенттер ретінде анықталған 215 ересек пациент (барлық пациенттердің тағайындалған емге

байланысты модификацияланған популяциясы (ITT)) тексеруден өтті. Сонымен қатар, пациенттерде екі немесе одан көп ҚҚСП-мен емге жауап жеткіліксіз немесе олардың жақпаушылығы болуы тиіс болды. Салыстырмалы жасырын кезең ішінде пациенттер этанерцептті 12 апта бойы апта сайын 50 мг дозада немесе плацебо қабылдады. Тиімділігінің негізгі көрсеткіші (ASAS 40) ASAS шкаласының төрт доменінің кемінде үшеуі бойынша 40%-дық жақсару және шкаланың қалған домендері бойынша нашарлаудың болмауы болды. Салыстырмалы жасырын кезеңнен кейін, пациенттердің барлығы этанерцептті 92 аптаға дейін созылатын қосымша кезең бойына апта сайын 50 мг дозада қабылдайтын ашық кезең жүргізілді. Бастапқы деңгейде және 12 және 104 апталарда қабынуды бағалау үшін сегізкөз-жамбас буыны мен омыртқаға MPT жүргізілді.

Плацебомен салыстырғанда, этанерцептпен емдеу ASAS 40, ASAS 20 және ASAS 5/6 көрсеткіштері бойынша статистикалық тұрғыдан елеулі жақсаруға алып келді. Елеулі жақсаруы ASAS шкаласы бойынша ішінара ремиссия үшін және BASDAI 50 индексі үшін де байқалды. 12-нші аптадағы жағдай бойынша алынған нәтижелер төмендегі кестеде келтірілген.

**ре-АкСпА плацебо-бақыланатын зерттеуінде тиімділігін бағалау нәтижелері:
ақырғы нүктелерге қол жеткізген пациенттердің пайыздық үлесі**

Салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеу, 12 аптадағы жауаптар	Плацебо N=106-дан 109-ға дейін*	Этанерцепт N=103-тен 105-ке дейін*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
ASAS бойынша ішінара ремиссия	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* Кейбір пациенттерде әрбір ақырғы нүкте үшін толық дерек алынбады.

** ASAS — Спондилоартриттер бойынша халықаралық қоғамның критерийлеріне сәйкес бағалануы.

*** Шорбуынданатын спондилиттің белсенділігі бойынша Бат индексі.

а) плацебомен салыстырғанда этанерцепт қолданылған топта сәйкесінше $p < 0,001$; б) $< 0,01$ және в) $< 0,05$.

12 аптада этанерцептті қабылдаған пациенттерде SPARCC (Канаданың спондилоартритті зерттеу жөніндегі ғылыми-зерттеушілік консорциумы) шкаласы бойынша бағасының сегізкөз-жамбас буыны үшін (MPT деректері бойынша) статистикалық тұрғыдан елеулі жақсаруы байқалды. Бастапқы деңгейіне қатысты түзетілген орташа өзгерісі этанерцептті қабылдаған пациенттерде 3,8 құрады ($n=95$), плацебо қабылдаған пациенттердегі 0,8-ге қарсы ($n=105$) ($p < 0,001$). 104 аптада MPT деректері бойынша этанерцептті қабылдаған барлық пациенттер үшін SPARCC шкаласы бойынша бастапқы деңгейіне қатысты орташа өзгерісі сегізкөз-жамбас буыны ($n=153$) мен 1,40 омыртқа ($n=154$) үшін 4,64 құрады.

12 апта қолданудан соң, өмір сапасына ықпал ететін денсаулық көрсеткіштерінің көпшілігіне, және BASFI (шорбуынданатын спондилиттің Бат функционалдық индексі), Денсаулық жағдайын жалпы бағалауды EuroQol 5D және Физикалық саулықты бағалауға арналған сауалдар блогын SF-36 қоса, пациенттердің функционалдық статусын бағалау нәтижелеріне қатысты плацебомен салыстырғанда, этанерцепт тобында бастапқы деңгейімен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан елеулі артықшылығына қол жеткізілгені көрсетілді.

ре-АкСпА бар, этанерцептті қабылдаған пациенттерде, клиникалық жауап алғашқы қабылдау кезінде (2 аптада) байқалды және 2 жыл емдеу бойына сақталды. Денсаулықпен байланысты өмір сапасының және сондай-ақ, функционалдық статусының

жақсарулары 2 жыл емдеу бойына сақталды. 2 жыл бойы жинақталған деректерді талдаудың негізінде, қауіпсіздігімен байланысты қандай-да бір бұзылулар анықталмады. 104 аптада 8 пациентте омыртқаға жүргізілген рентген тексеруі кезінде Нью-Йорктың модификацияланған рентгенологиялық критерийлері бойынша аурудың екіжақты 2 сатыға дейін үдегені байқалды, ол аксиальді спондилоартропатияның белгісі болып табылады.

2 зерттеу

4 фазадағы, 3 кезеңнен тұратын бұл көпорталықтық ашық зерттеуде белсенді ре-АкСПА бар, емге тиісінше жауапқа (шорбуынданатын спондилиттің белсенділік көрсеткіші ретінде анықталатын белсенді емес ауру (ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), 24 апта емдеуден соң С-реактивті ақуыз (СРА деңгейі) бойынша есептеп шығарылған, 1,3-тен аз) қол жеткізілген пациенттерде этанерцептпен емдеудің тоқтатылуы мен қайта жаңғыртылуы бағаланды.

Спондилоартриттер жөніндегі Халықаралық қоғамның (ASAS) аксиальді спондилоартритті жіктеу критерийлеріне сай келетін (ШС үшін Нью-Йорк модификацияланған критерийлеріне сай келмейтін) пациенттер ретінде анықталған, МРТ нәтижелері бойынша ауру белгілері (МРТ деректері бойынша белсенді қабыну, СПА-мен байланысты сакроилеиттің болуы болжамының ықтималдылығы жоғарырақ болуына мүмкіндік беретін) және/немесе сжСРА талдауының (сезімталдығы жоғары С-реактивті ақуыз (сжСРА) деңгейі > 3 мг/л ретінде анықталады) нәтижесі оң және скринингілік қабылдауда ASDAS-СРА $\geq 2,1$ көрсеткіші ретінде анықталатын ауру белсенділігінің белгілері болған, белсенді ре-АкСПА бар (18 жастан 49 жасқа дейінгі) 209 ересек пациент ашық режимде этанерцептті апта сайын 50 мг дозада, сондай-ақ, тұрақты фондық ҚҚСП емін 1 кезең барысында 24 апта бойы, қабынуға қарсы әсерді қамтамасыз ететін оңтайлы жағымды дозада қабылдаған. Сонымен қатар пациенттерде екі немесе одан көп ҚҚСП еміне жауап жеткіліксіз болуы немесе олардың жақпаушылығы болуы тиіс болды. 24 аптада 119 (57 %) пациентте аурудың белсенділігі тіркелмеді, және олар 2 фазадағы, 40 аптаға созылатын, препаратты тоқтату кезеңге кірісті, кезең барысында олар этанерцептті қабылдауды тоқтатты, бірақ фондық ҚҚСП емін қабылдауды жалғастыра берді. Тиімділігін бағалаудың негізгі көреткіші ауру белсенділігінің көрініс беруі (этанерцептпен емдеу тоқтатылғаннан кейінгі 40 апта ішінде эритроциттердің шөгу жылдамдығы (ЭШЖ) $\geq 2,1$ бойынша есептеп шығарылған ASDAS көрсеткіші ретінде анықталады) болды. Ауру белсенділігі артқан пациенттерде 12 апта бойы күнделікті 50 мг дозада этанерцептпен емдеу қайта жаңғыртылған (3 кезең).

2 кезең барысында ауру белсенділігі ≥ 1 жоғарылауы байқалған пациенттердің үлесі 4 аптадағы 22 %-дан (25/112) 40 аптадағы 67 %-ға (77/115) дейін артқан. Жалпы алғанда 75 % (86/115) пациентте этанерцептпен емдеу тоқтатылғаннан кейін 40 апта ішінде кез келген уақыт нүктесінде өршу туындаған.

2 зерттеудің негізгі екінші мақсаты этанерцептпен емдеу тоқтатылғаннан кейін ауру үдегенге дейінгі уақытты бағалау, сондай-ақ, 1 зерттеудегі ауру үдегенге дейінгі уақытты, 2 зерттеудің емді тоқтату фазасына сәйкес келген және этанерцептпен ем қабылдауды жалғастырған пациенттердегі осындаймен салыстыру болды.

Этанерцептпен емдеу тоқтатылғаннан кейін ауру үдегенге дейінгі уақыт медианасы 16 аптаны құрады (95 % СА: 13–24 апта). 1 зерттеуде препаратпен емдеу тоқтатылмаған 25 %-дан аз пациентте, 2 зерттеудің 2 кезеңіндегі осындайға ұқсас, 40 аптаға созылған кезең ішінде аурудың өршуі туындаған. Ауру үдегенге дейінгі уақыттың ұзақтығы этанерцептпен емделуді жалғастырған (1 зерттеу) пациенттердегіге қарағанда, этанерцептпен емдеу тоқтатылған (2 зерттеудегі) пациенттерде статистикалық тұрғыдан едәуір аз болды, $p < 0,0001$.

3 кезеңге қатысуды бастаған, этанерцептпен 12 апта бойы апта сайын 50 мг дозада емдеу қайта жаңғыртылған 87 пациенттің ішінен, 62 %-ында (54/87), аурудың белсенділігі

жойылған, сонымен қатар олардың 50 %-ында 5 апта ішінде аурудың белсенділігі жойылды (95 % СА: 4–8 апта).

Түйіндақты псориазы бар ересек пациенттер

Энбрел Лионы пациенттерде 4.1 бөлімде көрсетілгендей қолдану ұсынылады. Мақсатты популяциядағы «емге жауап бермеген» пациенттер, жауаптарының жеткіліксіздігімен (PASI < 50 немесе PGA «жақсыдан» аз) немесе емдеуден өтіп жүрген кезде ауруының ушығуымен, сондай-ақ, жауабын бағалау үшін жүйелі препараттардың негізгі үш түрінің кемінде әрқайсысымен айтарлықтай ұзақ уақыт бойы сәйкесінше ем қабылдағандар ретінде сипатталады.

Орташа немесе ауыр псориазы бар (жүйелі емнің басқа алуан түрлеріне реакция берген) пациенттерде жүйелі емнің басқа алуан түрлерімен салыстырғанда, этанерцепттің тиімділігі этанерцепт жүйелі емнің басқа түрлерімен тікелей салыстырылған зерттеулерде бағаланбады. Оның орнына, этанерцепттің тиімділігі мен қауіпсіздігі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын төрт зерттеуде бағаланды. Төрт зерттеудің барлығында тиімділігін бағалаудың бастапқы ақырғы нүктесі 12 аптада PASI 75 көрсеткішіне қол жеткізген (яғни, псориаздың таралу индексі мен ауырлық дәрежесінің, бастапқы деңгейіне қатысты кемінде 75% жақсаруы) әрбір емдеу тобындағы пациенттердің үлесі болды.

1 зерттеу ≥18 жас шамасындағы, белсенді, бірақ клиникалық тұрғыдан тұрақты, дене беткейі ауданының ≥10%-ын зақымдайтын түйіндақты псориазы бар пациенттердегі 2 фазадағы зерттеу болды. Жүз он екі (112) пациент 24 апта бойы аптасына екі рет 25 мг дозадағы этанерцепт (n=57) немесе плацебо (n=55) қабылдау үшін рандомизацияланды.

2 зерттеуде созылмалы түйіндақты псориазы бар 652 пациент, зерттеуге кірістірудің тура 1 зерттеудегідей критерийлерін пайдалана отырып, скрининг кезінде псориаздың таралуы мен ауырлық дәрежесінің 10-ға тең болатын ең төменгі индексі (PASI) қосумен бағаланды. Этанерцепт 6 ай қатарынан аптасына бір рет 25 мг, аптасына екі рет 25 мг немесе аптасына екі рет 50 мг дозаларда қолданылды. Салыстырмалы жасырын режимдегі алғашқы 12 апталық кезең ішінде пациенттер плацебо немесе этанерцепттің жоғарыда көрсетілген үш дозасының біреуін қабылдады. 12 апта емдеуден соң плацебо тобындағы пациенттер этанерцептпен жасырын режимде (аптасына екі рет 25 мг дозада) емделе бастады; белсенді емдеу топтарындағы пациенттер бастапқыда рандомизацияланған дозасында ем қабылдауды 24 аптаға дейін жалғастыра берді.

3 зерттеуде 583 пациент бағаланды және зерттеуге кірістірудің тура 2 зерттеудегідей критерийлері пайдаланылды. Бұл зерттеуде пациенттер этанерцептті 12 апта бойы аптасына екі рет 25 мг немесе 50 мг дозада, не болмаса плацебо қабылдап, содан соң пациенттердің барлығы қосымша 24 апта бойы этанерцептті ашық режимде аптасына екі рет 25 мг дозада қабылдады.

4 зерттеуде 142 пациент бағаланды және зерттеуге кірістірудің, 2 және 3 зерттеулердегіге ұқсас критерийлері пайдаланылды. Бұл зерттеуде пациенттер этанерцептті 12 апта бойы аптасына бір рет 50 мг дозада немесе плацебо қабылдады, содан соң пациенттердің барлығы қосымша 12 апта бойы этанерцептті ашық режимде аптасына бір рет 50 мг дозада қабылдады.

1 зерттеуде плацебо тобымен (2 %) салыстырғанда, этанерцептпен емделген топта 12 аптада PASI 75 жауабы болған пациенттердің едәуір көп үлесі (30%) тіркелді (p <0,0001). 24 аптада плацебо тобындағы 5% пациентпен салыстырғанда, этанерцептпен емделген топтағы 56% пациент PASI 75 жауабына қол жеткізді. 2, 3 және 4 зерттеулердің негізгі нәтижелері төменде берілген.

2, 3 және 4 зерттеулердегі псориазы бар пациенттердің емге жауаптары

Жауап (%)	2 зерттеу		3 зерттеу		4 зерттеу	
		Этанерцепт		Этанерцепт	Плацебо	Этанерцепт

	Плацебо n = 16 6 12 апта	аптасын а 2 рет 25 мг				аптасын а 2 рет 50 мг				Плацебо n = 19 3 12 апта	аптасын а 2 рет 50 мг		аптасын а 2 рет 50 мг		аптасын а 2 рет 50 мг
	n = 16 6 12 апта	n = 16 16 2 12 апта	n = 16 16 2 12 апта	n = 16 16 4 12 апта	n = 16 16 4 12 апта	n = 19 3 12 апта	n = 19 6 12 апта	n = 19 6 12 апта	n = 19 6 12 апта	n = 46 12 апта	n = 96 12 апта	n = 96 12 апта	n = 96 12 апта	n = 96 12 апта	апта асы на 1 рет 50 мг 90 24 апта ^a
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 б, зақымдануларсыз немесе зақымдануларсыз дерлік	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

*p ≤ 0,0001 плацебомен салыстырғанда

а) 2 және 4 зерттеулерде 24 аптада плацебомен статистикалық салыстырулар жүргізілмеді, өйткені бастапқыда плацебо тобында болған пациенттер 13 аптадан 24 аптаға дейін этанерцептті аптасына 2 рет 25 мг немесе аптасына бір рет 50 мг дозада қабылдай бастады.

б) Дерматологтың статикалық жаһандық бағалау шкаласы. Зақымдануларсыз немесе зақымдануларсыз дерлік 0-ден 5-ке дейінгі шкала бойынша 0 немесе 1 деп анықталды.

Түйіндақты псориазы бар, этанерцептті қабылдаған пациенттер арасында, алғашқы қабылдау сәтінде (2 аптада) плацебомен салыстырғанда елеулі жауаптар байқалды және емдеудің 24 аптасы бойына сақталды.

2 зерттеуде де зерттеудегі препаратты тоқтату кезеңі болды, ол кезде 24 аптада PASI көрсеткіші бойынша кемінде 50% жақсаруға қол жеткізген пациенттер емделуді тоқтатты. Пациенттер емдеусіз, симптомдарының қайта басталуына қатысты (PASI бастапқы деңгейінен ≥150%) және аурудың қайталануына дейінгі уақытты (бастапқы деңгей мен 24 апта аралығындағы кезеңде қол жеткізген жақсаруының кемінде жартысының жоғалтылуы ретінде анықталды) анықтау үшін қадағалауда болды. Препаратты тоқтату кезеңі барысында псориаз симптомдары біртіндеп қайта оралды, және аурудың қайталануына дейінгі уақыт медианасы 3 айды құрады. Аурудың кенеттен қайта өршуі мен псориазбен байланысты ауыр жағымсыз құбылыстар жағдайлары тіркелген жоқ. Бастапқыда емге жауап берген пациенттерді этанерцептпен қайта емдеудің пайдалылығын көрсететін кейбір дәлелдер алынды.

3 зерттеуде бастапқыда препаратты аптасына екі рет 50 мг дозада қабылдау үшін рандомизацияланған, және олар үшін этанерцепттің дозасы 12 аптада аптасына екі рет 25 мг дейін төмендетілген пациенттердің көпшілігінде (77%) PASI 75 жауабы қоса алғанда 36 апта бойына сақталды. Зерттеу барысында препаратты аптасына екі рет 25 мг

дозада қабылдаған пациенттерде 12 аптадан 36 аптаға дейінгі мерзім ішінде PASI 75 жауабы жақсаруын жалғастырды.

4 зерттеуде плацебо тобымен (2%) салыстырғанда, этанерцептпен емделген топта 12 аптада PASI 75 жауабы болған пациенттердің үлесі көп (38%) тіркелді ($p < 0,0001$). Зерттеу барысында препаратты аптасына бір рет 50 мг дозада қабылдаған пациенттерде жауаптардың тиімділігі арта түсті, және 24 аптада 71% пациент PASI 75 жауабына қол жеткізді.

Этанерцепт үзіліссіз қолданылған ұзақмерзімді (34 айға дейінгі) ашық зерттеулерде, клиникалық жауаптары тұрақты болды, ал қауіпсіздігі қысқамерзімді зерттеулердегі осындаймен салыстырымды болды.

Клиникалық зерттеу деректерін талдаудан аурудың, клиницистерге анағұрлым қолайлы дозалау режимін (үзіліспен немесе үзіліссіз) таңдауда көмектесуі мүмкін қандай-да бір бастапқы сипаттамалары анықталған жоқ. Сәйкесінше, үзіліспен емдеуді немесе үзіліссіз емдеуді таңдау дәрігердің шешіміне қалдырылуы және пациенттің жекелей қажеттіліктеріне негізделуі тиіс.

Этанерцептке антиденелер

Этанерцептпен ем қабылдаған кейбір пациенттердің сарысуында этанерцептке антиденелер анықталды. Ол антиденелердің барлығы бейтараптандырғыштар болды, және әдетте, уақытша құбылыс болды. Шамасы, антиденелердің өндірілуі мен клиникалық жауап немесе жағымсыз құбылыстар арасында өзара байланыстылық жоқ.

Клиникалық зерттеулерде 12 айға дейінгі мерзім бойына этанерцепттің бекітілген дозаларымен ем қабылдаған пациенттерде этанерцептке қарсы антиденелердің түзілуінің жиынтық жиілігі ревматоидтық артриті бар пациенттерде шамамен 6%, псориаздық артриті бар пациенттерде 7,5%, шорбуынданатын спондилиті бар пациенттерде 2%, псориазы бар пациенттерде 7%, педиатриялық псориазы бар пациенттерде 9,7% және ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттерде 4,8% құрады.

Ұзақмерзімді (3,5 жылға дейін созылған) зерттеулерде этанерцептке антиденелер түзілген пациенттердің үлесі, күтілгеніндей, уақыт өткен сайын арта түсті. Дегенмен, бұл құбылыстың сипаты уақытша екендігін байланысты, әр бағалау нүктесінде антиденелердің анықталу жиілігі, әдетте, ревматоидтық артриті бар пациенттер мен псориазы бар пациенттерде 7%-дан аз болды.

Пациенттер препаратты 96 апта бойы аптасына екі рет 50 мг дозада қабылдаған, псориаздың ұзақмерзімді зерттеуінде, антиденелер түзілуінің әр бағалау нүктесінде байқалған жиілігі шамамен 9%-ға дейін құрады.

Балалар

Балалар жасындағы, ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттер

Этанерцепттің қауіпсіздігі мен тиімділігі, ювенильді идиопатиялық артриттің полиартикулярлық нұсқасы бар, ювенильді идиопатиялық артриттің басталуының типтері әр түрлі (полиартрит, пауциартрит және жүйелі басталуы) болған 69 баладағы екі бөліктен тұратын зерттеуде бағаланды. Зерттеуге 4 жас пен 17 жас аралығындағы, орташа немесе ауыр, ювенильді идиопатиялық артриттің емделуі қиын белсенді полиартикулярлық нұсқасымен, немесе метотрексат жақпайтын пациенттер кірістірілді; пациенттер қабынуға қарсы стероидты емес препараттың біреуінің және/немесе преднизонның тұрақты дозасын (тәулігіне $< 0,2$ мг/кг немесе ең көбі 10 мг) қабылдауды жалғастыра берді. 1 бөлігінде пациенттердің барлығы этанерцептті аптасына екі рет 0,4 мг/кг дозада (бір дозасында ең көбі 25 мг) тері астына қабылдады. 2 бөлігінде, 90 күні клиникалық жауабы болған пациенттер этанерцептті қабылдауды жалғастыру үшін рандомизацияланды немесе төрт ай бойы плацебо қабылдауды бастады, содан соң оларда аурудың өршуі бағаланды. Жауаптар белсенді буындар санын, қимыл-қозғалыстың шектелуін, дәрігердің және пациенттің/ата-аналардың жаһандық бағалауын, функционалдық бағасын және эритроциттердің шөгу жылдамдығын (ЭШЖ) қоса, ЮРА

бағалаудың негізгі критерийлерінің алтауының кемінде үшеуі бойынша $\geq 30\%$ -дық жақсару және алтауының ең көбі біреуінде ғана $\geq 30\%$ -дық жақсару ретінде анықталатын ACR Pedi 30 көрсеткішінің көмегімен өлшенді. Аурудың үдеуі ЮРА бағалаудың негізгі алты критерийінің үшеуі бойынша $\geq 30\%$ -дық нашарлау және ЮРА бағалаудың негізгі алты критерийінің ең көбі біреуі және белсенді буындардың кемінде екеуі бойынша $\geq 30\%$ -дық жақсару ретінде анықталды.

Зерттеудің 1 бөлімінде 69 (74%) пациенттің 51-інде клиникалық жауап көрініс берді және 2 бөлімге кірістірілді. Зерттеудің 2 бөлімінде 26 (77%) плацебо қабылдаған пациенттің 20-сымен салыстырғанда, этанерцептті қабылдауды жалғастырған 25 (24%) пациенттің 6-ауында, аурудың өршуі тіркелді ($p=0,007$). 2 бөлім басталғаннан өршуге дейінгі уақыт медианасы этанерцептті қабылдаған пациенттер үшін ≥ 116 күнді, және плацебо қабылдаған пациенттер үшін 28 күнді құрады. 90 күннен соң клиникалық жауап танытқан және зерттеудің 2-нші бөліміне кірістірілген пациенттердің ішінен, кейбіреулері ары қарай да этанерцептті қабылдай берді және 3 айдан 7 айға дейінгі мерзім ішінде жақсаруды көрсете берді, ал плацебо қабылдаған пациенттерде жақсару болмады.

Қауіпсіздігіне жүргізілген, кеңейтілген ашық зерттеуде жоғарыда аталған зерттеудегі, балалар жасындағы (зерттеуге кірістірілген сәтте 4 жастан асқан) 58 пациент этанерцептті қабылдауды 10 жылға дейін жалғастыра берді. Ұзақ уақыт әсерінен ауыр жағымсыз құбылыстар мен ауыр инфекциялар жиілігінің көрсеткіші жоғарыламады.

Этанерцептпен монотерапияның ($n=103$), этанерцептпен және метотрексатпен емдеудің ($n=294$) немесе метотрексатпен монотерапияның ($n=197$) ұзақ мерзімді қауіпсіздігі 2 жастан 18 жасқа дейінгі, ювенильді идиопатиялық артриті бар, 39-ы 2 жас пен 3 аралығында болған 594 баладан тұратын тізілімде 3 жылға дейінгі кезең ішінде бағаланды. Жалпы алғанда, метотрексатпен монотерапиямен салыстырғанда, этанерцептпен ем қабылдаған пациенттерде инфекциялар жиірек тіркелді, (2%-бен салыстырғанда 3,8%), және этанерцептті қолданумен байланысты инфекциялардың сипаты ауырырақ болды.

Таралған олигоартриті бар 60 пациенттен (2 жастан 4 жасқа дейінгі 15 пациент, 5 жастан 11 жасқа дейінгі 23 пациент және 12 жастан 17 жасқа дейінгі 22 пациент), тұратын бір топпен жүргізілген басқа бір ашық зерттеуде, энтезиттік артриті бар (12 жастан 17 жасқа дейінгі) 38 пациент және псориаздық артриті бар (12 жастан 17 жасқа дейінгі) 29 пациент 12 апта бойы аптасына бір рет 0,8 мг/кг дозадағы этанерцептпен (ең жоғарғы бір реттік 50 мг дозасынан асырмай) ем қабылдады. ЮИА қосалқы типтерінің әрқайсысы кезінде пациенттердің көпшілігі балаларға арналған АРК 30 критерийлеріне сәйкес келді және мысалы, пальпация кезінде ауырсынатын буындар саны және дәрігердің жалпы бағалауы сияқты екінші ақырғы нүктелер бойынша клиникалық жақсаруды көрсетті. Қауіпсіздік бейіні ЮИА бар пациенттердегі басқа зерттеулердегі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

Бастапқы зерттеудегі 127 пациенттен 109 пациент ашық кеңейтілген зерттеуге қатысты, және олар 8 жыл бойы бақыланды. Осы кеңейтілген зерттеудің соңында 84/109 (77 %) пациент зерттеуге қатысуды аяқтады, 27 (25 %) пациент этанерцептпен белсенді ем қабылдады, 7 (6 %) пациентте белсенділіктің төмендігі немесе аурудың белсенді болмауы себебінен емдеу тоқтатылды, 5 (5 %) пациент алдыңғы тоқтатудан кейін этанерцептпен емді қайта жаңғыртты, 45 (41 %) пациент этанерцептпен емделуді тоқтатты (бірақ бақылауда болды) және 25/109 (23 %) пациент зерттеуден толық шығарылды. Бастапқы зерттеуде қол жеткізілген клиникалық статустың жақсаруы келесі бақылаудың бүкіл кезеңі барысында тиімділікті бағалаудың барлық ақырғы нүктелері үшін тұтас алғанда сақталды. Этанерцепт қабылдаған пациенттер кеңейтілген зерттеу кезінде клиникалық жауаптың негізінде зерттеушінің шешімі бойынша емді тоқтатудың міндетті емес кезеңіне бір рет ауысып, кейіннен оны қайта жаңғырта алды. Отыз пациент препаратты тоқтату кезеңіне көшті. 17 пациентте аурудың өршуі тіркелді (кем дегенде 2 белсенді буынды қоса алғанда, қалған 6 компоненттің 1-ден азы бойынша $\geq 30\%$ -дық

жақсарумен ACR Pedi 6 компонентінің кем дегенде 3-уі бойынша $\geq 30\%$ -дық жақсару ретінде анықталды), бұл ретте этанерцепт тоқтатылғаннан кейін аурудың үдеуіне дейінгі уақыт медианасы 190 күнді құрады. 13 пациентте емдеу қайта жаңғыртылды, және емді тоқтатқаннан кейін оны қайта жаңғыртқанға дейінгі есептік уақыт медианасы 274 күнді құрады. Деректерді жинау нүктелерінің саны аз болуына байланысты бұл нәтижелерді сақтықпен түсіндіру керек.

Қауіпсіздік бейіні бастапқы зерттеудегі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

Ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттерде этанерцептпен емді бастағаннан кейінгі 3 айдың ішінде жауап байқалмаған пациенттердегі этанерцептпен ұзақ емдеудің әсерін бағалау үшін зерттеулер жүргізілген жоқ. Бұдан өзге, этанерцептті ЮИА бар пациенттерде ұзақ уақыт қолданғаннан кейін оның ұсынылған дозасын төмендетудің әсерін бағалау бойынша зерттеулер жүргізілмеді.

Балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттер

Этанерцепттің тиімділігі 4 жастан 17 жасқа дейінгі балалар жасындағы, орташа немесе ауыр (ол $\geq 10\%$ ДБА және PASI ≥ 12 қоса, sPGA ≥ 3 балы бойынша анықталды) түйіндақты псориазы бар 211 пациентте рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде бағаланды. Сәйкес пациенттердің анамнезінде фототерапиядан немесе жүйелі емдеуден өткені, немесе жергілікті емнің әсеріне жауабы жеткіліксіз болғаны туралы жазба болды.

Пациенттер этанерцептті 12 апта бойы аптасына бір рет 0,8 мг/кг (50 мг дейінгі) дозада немесе плацебо қабылдады. 12 аптада плацебо қабылдау үшін рандомизацияланғандар арасындағыға қарағанда, этанерцептті қабылдау үшін рандомизацияланған пациенттердің көптеген саны арасында, тиімділігіне (мысалы, PASI 75) қатысты оң жауаптар байқалды.

12 апта емдеуден кейін балалардағы түйіндақты псориаздың нәтижелері

	Этанерцепт	
	аптасына бір рет	
	0,8 мг/кг	Плацебо
	(N = 106)	(N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA «зақымдануларсыз» немесе «зақымданулары өте аз», n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Қысқартылған сөз: sPGA — дәрігердің статикалық жаһандық бағалауы.

a) $p < 0,0001$ плацебомен салыстарғанда.

12 апталық салыстырмалы жасырын емдеу кезеңінен кейін пациенттердің барлығы этанерцептті қосымша 24 апта бойы аптасына бір рет 0,8 мг/кг (50 мг дейінгі) дозада қабылдады. Ашық кезең ішінде байқалған жауаптар салыстырмалы жасырын кезең ішінде байқалғандарға ұқсас болды.

Рандомизацияланған тоқтату кезеңі барысында этанерцептпен емдеу тобына қайта рандомизацияланған пациенттермен салыстырғанда, плацебо қабылдау үшін қайта рандомизацияланған пациенттердің едәуір көп санында, аурудың қайталануы (PASI 75 жауабының жоғалтылуы) тіркелді. Емдеуді жалғастырғанда жауаптары 48 аптаға дейінгі кезең бойына сақталды.

Этанерцептті аптасына бір рет 0,8 мг/кг (50 мг дейінгі) дозада ұзақмерзімді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар 181 пациентте жоғарыда сипатталған 48 апта зерттеуден кейін басталған клиникалық зерттеудің 2 жылға дейінгі мерзім ішіндегі ашық кезеңдегі жалғасында бағаланды. Этанерцептті ұзақ қолдану тәжірибесі әдетте, бастапқы 48 апталық зерттеуде алынған осындаймен

салыстырымды болды, және қауіпсіздігі жөніндегі қандай-да бір жаңа мәліметтер анықталған жоқ.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Этанерцепттің қан сарысуындағы мөлшері реакцияға түсетін ыдырау өнімдерін де, бастапқы қосылысты да анықтауға болатын қатты фазалы иммуноферменттік талдаудың (ELISA) көмегімен анықталды.

Сіңірілуі

Этанерцепт теріастылық инъекция орнынан баяу сіңіп, ең жоғарғы концентрациясына препараттың бір реттік дозасынан кейін шамамен 48 сағаттан соң жетеді. Абсолюттік биожетімділігі 76 % құрайды. Этанерцепттің аптасына екі реттік дозасын енгізгенде бір реттік дозасынан кейін байқалғанынан екі есе жоғары тепе тең концентрацияларына қол жеткізіледі. 25 мг этанерцептті тері астына бір рет енгізгеннен кейін плазмадағы орташа ең жоғарғы концентрациясы $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, "концентрация - уақыт" қисығы астындағы ауданы (AUC) - $235 \pm 96,6$ мкг·сағ/мл болды.

Препаратты ревматоидтық артриті (РА) бар пациенттерге аптасына 1 рет 50 мг (n=21) және аптасына 2 рет 25 мг (n=16) дозаларда енгізгенде, тепе тең күйдегі C_{max} медианалық көрсеткіштері 2,6 мг/л қарсы 2,4 мг/л құрады, C_{min} 1,4 мг/л қарсы 1,2 мг/л құрады; ішінара AUC сәйкесінше 297 мг·сағ/л және 316 мг·сағ/л құрады.

Этанерцептті енгізудің екі режимі жағдайында препарат бір рет енгізілген ашық, айқаспалы зерттеуде дені сау еріктілерде бір рет 50 мг/мл және екі рет 25 мг/мл дозасында, этанерцептті енгізудің екі режимі биобаламалы екендігі анықталды.

Шорбуынданатын спондилиті бар, препаратты аптасына 1 рет 50 мг-ден (N=154) және аптасына 2 рет 25 мг-ден (N=148) қабылдаған пациенттерде фармакокинетикасының популяциялық талдауында тепе тең күйдегі AUC мәндері сәйкесінше 466 мкг·сағ/мл және 474 мкг·сағ/мл құрады.

Таралуы

Этанерцепт концентрациясының уақытқа тәуелділігі биэкспоненциальді қисық арқылы сипатталады. Этанерцепттің таралуының орташа көлемі 7,6 л құрайды, ал тепе тең күйдегі таралу көлемі 10,4 л құрайды.

Элиминациясы

Этанерцепт организмнен баяу шығады. Жартылай шығарылу кезеңі ұзақ және шамамен 70 сағатты құрайды. Белсенді затының клиренсі ревматоидтық артриті бар пациенттерде шамамен 0,066 л/сағатты құрайды, бұл дені сау еріктілердегіге (0,11 л/сағ) қарағанда біршама төмен. Ревматоидтық артриті, шорбуынданатын спондилиті және түйіндақты псориазы бар пациенттерде этанерцепттің фармакокинетикасы ұқсас.

Ерлер мен әйелдер арасында фармакокинетикасында айқын айырмашылық жоқ.

Дозаға тәуелділігі

Фармакокинетикалық көрсеткіштерінің дозаға тәуелділігі ресми түрде зерттелген жоқ, алайда дозаларының көрсетілген ауқымында клиренсінің айқын қанығуы байқалмады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Пациенттер мен еріктілерге радиоактивті таңбалы этанерцептті енгізгеннен кейін радиоактивтілігінің элиминациясы несеп арқылы жүзеге асатын болғанымен, бүйректің жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерде этанерцепт концентрацияларының жоғарылауы байқалған жоқ. Бүйрек функциясының бұзылуы болған жағдайда, препараттың дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының жедел бұзылуы бар пациенттерде этанерцепт концентрацияларының жоғарылауы байқалған жоқ. Бауыр функциясының бұзылуы болған жағдайда, препараттың дозасын түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер

Жас егделігінің ықпалы этанерцепттің қан сарысуындағы концентрацияларын популяциялық фармакокинетикалық талдаудың көмегімен зерттелді. 65 жастан 87 жасқа дейінгі пациенттер тобында этанерцепттің клиренсі мен таралу көлемінің мәндері 65 жасқа толмаған пациенттердегі осындайлармен ұқсас болды.

Балалар жасындағы пациенттер

Балалар жасындағы, ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттер

Ювенильді идиопатиялық артриттің полиартикулярлық түрі бар пациенттерде этанерцепттің қолданылуын зерттеуде 69 пациентке (4 жастан 17 жасқа дейінгі) этанерцепт үш ай бойы аптасына екі рет 0,4 мг дозада енгізілді. Қан сарысуындағы концентрацияларының бейіндері ревматоитық артриті бар ересек пациенттердегі осындайларға ұқсас болды. Кішкентай балаларда (4 жас шамасындағы) үлкендеу жастағы (12 жас) балалармен және ересектермен салыстырғанда, клиренсінің төмендегені байқалды (ол жене салмағы қалыпқа келген кезде жоғарылаған). Дозаларын модельдеу, үлкендеу жастағы (10-17 жас) балалар мен ересек пациенттерде этанерцепттің қан сарысуындағы деңгейі шамамен бірдей, ал кішкентай балаларда ол айтарлықтай төмен деп шамалауға мүмкіндік беріп отыр.

Балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттер

Түйіндақты псориазы бар балаларға (4 жастан 17 жасқа дейінгі) этанерцепт 48 апта бойы аптасына бір рет 0,8 мг/кг дозада (ең жоғарғы, аптасына 50 мг дозасына дейін) енгізілді. Препараттың қан сарысуындағы орташа ең төменгі тепе тең концентрациялары 12, 24 және 48 аптада 1,6-дан 2,1 мкг/мл дейінгі ауқымда ауытқып отырды. Балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттерде этанерцепттің орташа концентрациялары ювенильді идиопатиялық артриті бар, этанерцептті аптасына екі рет 0,4 мг/кг дозада ең жоғарғы, аптасына бір рет 50 мг дозасына дейін қабылдаған пациенттерде байқалған концентрацияларына ұқсас, және түйіндақты псориазы бар, этанерцептпен аптасына екі рет 25 мг дозада ем қабылдаған ересек пациенттердегі осындайларға ұқсас болды.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Этанерцепт пайдаланылған токсикологиялық зерттеулерде дозасын шектейтін уыттылығы немесе нысана ағзаларға уытты әсері анықталмады. *In vitro* және *in vivo* зерттеулер сериялары нәтижелерінің негізінде этанерцепт гендік уытты емес деп танылды. Кеміргіштерде бейтараптандыратын антиденелердің түзілетіндігі себепті, канцерогенділігін зерттеулер, фертильділікке әсерін стандартты бағалау және этанерцепттің постнатальді уыттылығын бағалау жүргізілмеген.

Этанерцепт тышқандар мен егеуқұйрықтарда тері астына 2000 мг/кг дозада бір рет енгізілгеннен немесе 1000 мг/кг дозада вена ішіне бір рет енгізілгеннен кейін өлім жағдайларын немесе елеулі уыттылық белгілерін туғызбады. Этанерцепт ява мақақаларында 4 немесе 26 апта қатарынан, препараттың қан сарысуындағы, AUC мәндері бойынша анықталатын, препаратты ұсынылған 25 мг дозасында қолданғанда адамдағы осындайлардан 27 есе жоғары концентрацияларына алып келген дозасында (15 мг/кг) аптасына екі рет тері астына енгізілгеннен кейін дозасын шектейтін уытты әсерін немесе нысана ағзаларға уытты әсерін тигізбеді.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Маннитол

Сахароза

Трометамол

Трометамин гидрохлориді

Еріткіш

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі.

Үйлесімділігіне зерттеулер жүргізілмегендігіне байланысты, бұл дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

Препарат - 3 жыл.

Еріткіш - 3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Препаратты 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Еріткішті 30 °С-ден аспайтын температурада сақтауға болады. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Препарат ЕФ* бойынша I типті мөлдір түссіз шыныдан жасалып, бромбутил резеңке тығындармен тығындалған, түсі «flip-off» типті қақпақшаларының полипропиленнен жасалған дискілеріне сәйкес келетін тығыздағыш алюминий сақиналармен қаусырылған құтыларға салынған.

Алдын ала толтырылған, ЕФ* бойынша I типті мөлдір түссіз шыныдан жасалған, Луэр типті боросиликат шыныдан жасалған силикондалған цилиндрден, бромбутил резеңкеден (ЕФ*) жасалған силикондалған тығыннан және шприцтің бірінші ашылуы бақыланатын қапқашасынан (OVS) тұратын бұрандалы жалғағышы бар бір реттік шприцке 1 мл еріткіштен құйылады.

2 құты, 2 шприц, ерітуге арналған инесіз 2 құрылғы (құтыға арналған адаптер), инъекцияға арналған #27 калибрлі 2 ине және 4 спиртті сүрткі пластик қаптамаға салынып, балауыз қағазбен желімденген.

2 пластик қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары.

Энбрел Лионы қолданар алдында инъекцияға арналған 1 мл сумен қалпына келтіру және тері астына енгізу керек. Энбрел Лионың құрамында бактерияға қарсы консерванттар жоқ, сондықтан инъекцияға арналған сумен дайындалған ерітінділерді барынша тезірек және қалпына келтіргеннен кейін 6 сағат ішінде енгізу керек. Ерітінді мөлдір немесе түссізден ашық-сары немесе бозғылт-қоңыр түске дейін сәл бозанданған болуы тиіс және кесектер, үлпектер немесе көрінетін бөлшектер болмауы керек. Құтыда ақ түсті көбік қалуы мүмкін — бұл қалыпты жағдай. Егер құтыдағы ұнтақ 10 минут ішінде түгел ерімесе, Энбрел Лионы пайдаланбау керек. Бұл жағдайда қайтадан бастау және препараттың басқа құтысын пайдалану керек.

Энбрел Лио препаратын дайындау және қалпына келтіргеннен кейін енгізу жөніндегі егжей-тегжейлі нұсқаулар *Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа (Қосымша параққа) 1 қосымшада* келтірілген.

Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе материалдардың қалдықтарын жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, АҚШ

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, Нью-Йорк штаты 10017-5755 АҚШ

Тел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) компаниясының Қазақстан Республикасындағы Филиалы

Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 050000, Медеу ауданы, Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 100/4 үй

тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронды пошта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№021440

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 25 маусым 2015

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы расталған күн: 19 маусым 2020

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді