

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «17» января 2023 г.
№ N059675 _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энбрел Лио, 25 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций, в комплекте с растворителем (вода для инъекций), 1 мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Этанерцепт.

Этанерцепт представляет собой Fc гибридный белок р75 рецептора фактора некроза опухоли человека, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе экспрессии млекопитающих в яичниках китайского хомячка (СНО).

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

активное вещество – этанерцепт 25 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата – сахараза 10.0 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций, 25 мг в комплекте с растворителем (вода для инъекций), 1 мл

Лиофилизированная масса белого цвета.

Растворитель - прозрачный бесцветный раствор.

Восстановленный препарат – прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого или палево-коричневого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Взрослые

Ревматоидный артрит:

- в комбинации с метотрексатом препарат Энбрел Лио показан для применения у взрослых пациентов для лечения ревматоидного артрита в активной форме умеренной и тяжелой степени, когда ответ на болезнь-модифицирующие базисные противоревматические препараты, включая метотрексат (при отсутствии противопоказаний), был недостаточным.

- Энбрел Лио может назначаться в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата, или когда продолжение лечения метотрексатом нецелесообразно.

- Энбрел Лио также показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом.

- Энбрел Лио в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом, по данным рентгенографии, снижает скорость прогрессирования повреждения суставов и

улучшает функциональный статус.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит (АС):

- лечение взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых отмечался недостаточный ответ на традиционное лечение.

Аксиальный спондилоартрит без рентгенологических изменений:

- лечение взрослых пациентов с тяжелым аксиальным спондилоартритом без рентгенологических изменений с объективными признаками воспаления, о чем свидетельствуют повышенный уровень СРБ и/или данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), у которых нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказались недостаточно эффективными.

Псориатический артрит:

- лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых при недостаточном ответе на предшествующую терапию болезнью-модифицирующими базисными противоревматическими препаратами. Энбрел Лио улучшает функциональный статус и, по данным рентгенографии, снижает скорость прогрессирования поражения периферических суставов у пациентов с полиартикулярными подтипами заболевания с симметричным поражением суставов.

Бляшечный псориаз:

- лечение взрослых с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом, которые не отвечали на другие виды системной терапии, имеют к ней противопоказания или непереносимость, включая циклоспорин, метотрексат или псорален и длинноволновое ультрафиолетовое облучение А (ПУВА-терапия) (см. раздел 5.1).

Дети

ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) у детей старше 2 лет:

- лечение полиартрита (с положительным или отрицательным анализом на ревматоидный фактор) и распространенного олигоартрита у детей в возрасте старше 2 лет и подростков, у которых метотрексат не оказывал достаточного эффекта или плохо переносился.
- лечение псориатического артрита у детей с возраста 12 лет, у которых метотрексат не оказывал достаточного эффекта или плохо переносился.
- лечение артрита, связанного с энтезитом у подростков, начиная с 12-летнего возраста, у которых традиционная терапия не оказывала достаточного эффекта или плохо переносилась.

детский бляшечный псориаз:

- лечение хронического тяжелого бляшечного псориаза у детей и подростков в возрасте от 6 лет, с недостаточным контролем при лечении другой системной терапией или фототерапией или их непереносимостью.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Энбрел Лио должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, аксиального спондилоартрита без рентгенологических изменений, бляшечного псориаза или детского бляшечного псориаза. Пациентам, получающим лечение препаратом Энбрел Лио, следует внимательно ознакомиться с *Приложением 1 к Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)*.

Энбрел Лио выпускается в дозировке 25 мг.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза препарата Энбрел Лио для взрослых пациентов составляет 25 мг два раза в неделю. К тому же было показано, что применение препарата в дозе 50 мг один раз в неделю является безопасным и эффективным (см. раздел 5.1).

Псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и аксиальный спондилоартрит без рентгенологических изменений

Рекомендуемая доза препарата Энбрел Лио составляет 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Для всех вышеуказанных показаний проведенные исследования свидетельствуют о том, что клинический ответ обычно достигается в течение периода до 12 недель лечения. Если пациент не отвечает на лечение в течение этого периода времени, следует пересмотреть целесообразность продолжения терапии.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата Энбрел Лио составляет 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю. Допускается схема лечения, согласно которой препарат может применяться в дозе 50 мг два раза в неделю до 12 недель, а затем, по усмотрению лечащего врача, в дозе 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю. Энбрел Лио следует применять до достижения ремиссии (до 24 недель). У некоторых взрослых пациентов препарат можно продолжать применять и по истечении 24 недель (см. раздел 5.1). У пациентов, состояние которых не улучшилось после приема препарата в течение периода 12 недель, лечение следует прекратить. В тех случаях, когда показано повторное лечение препаратом Энбрел Лио, длительность лечения следует определять в соответствии с рекомендациями, указанными выше. Препарат следует применять в дозе 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек и печени

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы препарата не требуется. Режим дозирования и способ применения такие же, как и у взрослых пациентов в возрасте 18-64 года.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Энбрел Лио у детей в возрасте младше 2 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет

Рекомендуемая доза препарата составляет 0,4 мг/кг (до максимальной разовой дозы 25 мг) два раза в неделю в виде подкожной инъекции с интервалом 3-4 дня между последующими инъекциями, или 0,8 мг/кг (до максимальной разовой дозы 50 мг) один раз в неделю. У пациентов, у которых по прошествии 4 месяцев никакого ответа не возникло, следует рассмотреть возможность прекращения лечения.

У детей в возрасте от 2 до 3 лет официальных клинических исследований не проводилось. Тем не менее, ограниченные данные по безопасности, полученные из реестра пациентов, свидетельствуют о том, что профиль безопасности у детей в возрасте от 2 до 3 лет аналогичен профилю у взрослых и у детей в возрасте 4 года и старше при применении в дозе 0,8 мг/кг подкожно каждую неделю (см. раздел 5.1).

Как правило, Энбрел Лио не применяется у детей младше 2 лет при ювенильном идиопатическом артрите.

Детский бляшечный псориаз (в возрасте 6 лет и старше)

Рекомендуемая доза составляет 0,8 мг/кг (до максимальной разовой дозы 50 мг) один раз в неделю продолжительностью до 24 недель. У тех пациентов, у которых по прошествии 12 недель никакого ответа не возникло, лечение следует прекратить.

В тех случаях, когда лечение препаратом Энбрел Лио показано возобновить, продолжительность лечения следует определять на основании рекомендаций, указанных

выше. Доза препарата должна составлять 0,8 мг/кг (до максимальной разовой дозы 50 мг) один раз в неделю.

Как правило, Энбрел Лио не применяется у детей младше 6 лет при бляшечном псориазе.

Способ применения

Энбрел Лио вводится путем подкожной инъекции. Перед применением порошок препарата Энбрел Лио для приготовления раствора необходимо растворить в 1 мл растворителя (см. раздел 6.6).

Подробные инструкции по приготовлению и введению препарата Энбрел Лио после восстановления приводятся в *приложении 1 к Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)*.

Подробные инструкции по непреднамеренному дозированию или изменению расписания, включая пропущенные дозы, приведены в разделе «Режим дозирования» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к этанерцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- сепсис или риск развития сепсиса
- активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С целью улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов, торговое название и номер серии вводимого препарата должны быть четко записаны (или указаны) в медицинской карте пациента.

Инфекции

Пациентов следует проверять на наличие инфекций перед, в течение и после лечения препаратом Энбрел Лио, принимая во внимание, что средний период полувыведения этанерцепта составляет приблизительно 70 часов (от 7 до 300 часов).

Серьезные инфекции, сепсис, туберкулез и оппортунистические инфекции, включая инвазивные грибковые инфекции, листериоз и легионеллез были зафиксированы при применении этанерцепта (см. раздел 4.8). Эти инфекции были вызваны бактериями, микобактериями, грибами, вирусами и паразитами (включая простейшие). В некоторых случаях определенные грибковые или другие оппортунистические инфекции не были распознаны, что не позволяло вовремя начать необходимое лечение, а иногда приводило к летальному исходу. При оценке пациентов на предмет наличия инфекций следует учитывать риск развития оппортунистических инфекций у пациента (например, контакт с источником заражения эндемическими микозами).

Следует вести тщательное наблюдение за пациентами, у которых развиваются новые инфекции во время лечения препаратом Энбрел Лио. Применение препарата Энбрел Лио должно быть прекращено, если у пациента развивается серьезная инфекция. Безопасность и эффективность применения препарата Энбрел Лио у пациентов с хроническими инфекциями не оценивали. Врачи должны проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Энбрел Лио у пациентов с анамнезом рецидивирующих или хронических инфекций или с основными заболеваниями, которые могут предрасполагать к инфекции, такими как запущенный или плохо контролируемый диабет.

Туберкулез

Сообщалось о случаях активного туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез внелегочной локализации, у пациентов, получавших лечение этанерцептом. Перед началом лечения препаратом Энбрел Лио все пациенты должны пройти обследование на наличие активного или неактивного (латентного) туберкулеза. Это

обследование должно включать подробный сбор медицинского анамнеза с индивидуальной историей заболевания туберкулезом или возможных предшествующих контактов с больными туберкулезом и ранее проведенной и/или проводимой в настоящее время иммуносупрессивной терапии. У всех пациентов следует проводить подходящие скрининговые тесты, т.е. туберкулиновую кожную пробу и рентгенографию органов грудной клетки (могут быть использованы местные рекомендации). Рекомендуется делать записи о проведении этих анализов в памятке для пациента. Медицинским работникам, назначающим препарат, необходимо напоминать о риске ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы, в особенности у тяжелобольных пациентов или пациентов с ослабленным иммунитетом.

В случае диагностики активного туберкулеза препарат не должен назначаться. Если был поставлен диагноз неактивного (латентного) туберкулеза, необходимо начать лечение латентного туберкулеза противотуберкулезными препаратами до начала применения препарата Энбрел Лио, и в соответствии с местными требованиями. В этой ситуации следует очень тщательно взвесить соотношение пользы и риска терапии препаратом Энбрел Лио.

Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления признаков/симптомов, свидетельствующих о туберкулезе (например, постоянный кашель, слабость/потеря веса и небольшое повышение температуры), во время или после лечения препаратом Энбрел Лио.

Реактивация гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вирусного гепатита В (ВГВ) у пациентов, которые являлись хроническими носителями вируса и принимали антагонисты ФНО, включая этанерцепт. Сюда относятся сообщения о реактивации гепатита В у пациентов с положительным результатом теста на антитела к HBs, но отрицательным результатом теста на антиген HBsAg. Перед назначением терапии препаратом Энбрел Лио у пациентов необходимо провести анализы на наличие инфекции ВГВ. Пациентам с положительным результатом теста на вирус гепатита В рекомендуется пройти консультацию у врача, имеющего опыт лечения этого заболевания. У пациентов, ранее инфицированных ВГВ, лечение препаратом Энбрел Лио следует проводить с осторожностью. Следует вести наблюдение за такими пациентами с целью выявления признаков и симптомов активной инфекции ВГВ в течение всего периода терапии и нескольких недель после прекращения терапии. Данных о лечении пациентов, инфицированных ВГВ, противовирусными препаратами в сочетании с антагонистами ФНО, недостаточно. Пациентам с ВГВ, следует прекратить прием препарата Энбрел Лио и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

Обострение гепатита С

Были зарегистрированы случаи обострения гепатита С у пациентов, получавших лечение этанерцептом. Энбрел Лио следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе гепатита С.

Сопутствующее лечение анакинрой

Одновременное применение этанерцепта и анакинры сопровождалось повышенным риском серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с монотерапией этанерцептом. Применение этой комбинации не продемонстрировало увеличения клинической пользы, поэтому комбинированное применение препарата Энбрел Лио с анакинрой не рекомендовано (см. разделы 4.5 и 4.8).

Сопутствующее лечение абатацептом

В клинических исследованиях одновременное применение абатацепта и этанерцепта приводило к повышению частоты серьезных нежелательных явлений. Применение этой комбинации не продемонстрировало увеличения клинической пользы и, поэтому, не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Аллергические реакции

Часто регистрировались случаи аллергических реакций, связанных с применением этанерцепта. Аллергические реакции включали ангионевротический отек и крапивницу; также сообщалось о серьезных реакциях. В случае возникновения серьезной аллергической или анафилактической реакции следует немедленно прекратить терапию препаратом Энбрел Лио и начать соответствующее лечение.

Иммуносупрессия

Существует возможность поражения защитных сил организма против инфекций и злокачественных новообразований при применении антагонистов ФНО, включая этанерцепт, поскольку ФНО опосредует воспаление и модулирует клеточный иммунный ответ. В исследовании у 49 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение этанерцептом, не было обнаружено доказательств снижения гиперчувствительности замедленного типа, снижения уровней иммуноглобулинов и изменения общего числа популяций эффекторных клеток.

У двух пациентов с ювенильным идиопатическим артритом развилась инфекция ветряной оспы, а также признаки и симптомы, указывающие на асептический менингит, которые разрешились без осложнений. Пациентам со значительным уровнем воздействия вируса ветряной оспы следует временно приостановить терапию препаратом Энбрел Лио и рассмотреть вопрос профилактического лечения иммуноглобулином против ветряной оспы.

Оценка безопасности и эффективности применения этанерцепта у пациентов с иммуносупрессией не производилась.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

Солидные и гемопоэтические злокачественные опухоли (за исключением рака кожи)

В период пострегистрационного применения были зарегистрированы случаи разнообразных злокачественных новообразований (включая рак молочной железы и легких, а также лимфому) (см. раздел 4.8).

В контролируемых клинических исследованиях антагонистов ФНО большее количество лимфом наблюдалось среди пациентов, которые получали лечение антагонистами ФНО, по сравнению с пациентами контрольной группы. Однако, эти случаи были редкими, и период последующего наблюдения за пациентами, которые получали плацебо, был короче, чем за пациентами, которые получали терапию антагонистами ФНО. В период пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы случаи лейкемии у пациентов, которые получали терапию антагонистами ФНО. Существует повышенный фоновый риск развития лимфом и лейкемий у пациентов с ревматоидным артритом, у которых заболевание является продолжительным, высокоактивным и воспалительным, что усложняет оценку риска.

Исходя из настоящей информации, нельзя исключать возможный риск развития лимфом, лейкемий или других гемопоэтических или солидных опухолей у пациентов, получающих лечение антагонистами ФНО. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности терапии антагонистами ФНО для пациентов с наличием в анамнезе злокачественной опухоли или при рассмотрении возможности продолжения лечения у пациентов, у которых развилась злокачественная опухоль.

Во время пострегистрационного применения препарата у пациентов детского возраста, подростков и взрослых молодого возраста (в возрасте до 22 лет), получавших лечение антагонистами ФНО (начало терапии в возрасте ≤ 18 лет), включая этанерцепт, были зарегистрированы злокачественные новообразования, некоторые из которых имели летальный исход. Приблизительно половина случаев были лимфомами. Другие случаи включали разнообразные злокачественные новообразования и редкие злокачественные новообразования, обычно связанные с иммуносупрессией. Нельзя исключать риск развития злокачественных новообразований у детей и подростков, получавших лечение антагонистами ФНО.

Рак кожи

Случаи меланомы и немеланомного рака кожи (НМРК) были зарегистрированы у пациентов, которые получали лечение антагонистами ФНО, включая этанерцепт. В ходе пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы очень редкие случаи карциномы Меркеля у пациентов, получавших этанерцепт. Пациентам, особенно пациентам с факторами риска возникновения рака кожи, рекомендуется проведение периодического обследования кожи.

По результатам контролируемых клинических исследований у пациентов, получавших этанерцепт, в особенности у пациентов с псориазом, наблюдалось большее количество НМРК по сравнению с пациентами группы контроля.

Вакцинация

Применение живых вакцин одновременно с препаратом Энбрел Лио противопоказано. Данные о вторичной передаче инфекции от живых вакцин пациентам, получающим лечение препаратом Энбрел Лио, отсутствуют. В двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании 184 взрослых пациентов с псориатическим артритом получили поливалентную полисахаридную пневмококковую вакцину на 4-й неделе. В этом исследовании у большинства пациентов с псориатическим артритом, получавших этанерцепт, развивался эффективный В-клеточный иммунный ответ на пневмококковую полисахаридную вакцину, но титры в общей сложности были умеренно ниже, а у нескольких пациентов было зарегистрировано двукратное повышение титров по сравнению с пациентами, не получавшими этанерцепт. Клиническая значимость этого явления неизвестна.

Образование аутоантител

Лечение этанерцептом может приводить к образованию аутоиммунных антител (см. раздел 4.8).

Гематологические реакции

У пациентов, получавших лечение этанерцептом, были зарегистрированы редкие случаи панцитопении и очень редкие случаи апластической анемии, некоторые с летальным исходом. При лечении этанерцептом пациентов с наличием в анамнезе патологических изменений клеточного состава крови следует соблюдать осторожность. Всем пациентам и родителям/опекунам следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу, если во время лечения этанерцептом у пациента возникнут признаки и симптомы, указывающие на патологические изменения клеточного состава крови или инфекции (например, постоянно повышенная температура, боль в горле, образование кровоподтеков, кровотечение и бледность). Таких пациентов следует немедленно обследовать, включая проведение общего анализа крови. Если подтверждается патологическое изменение клеточного состава крови, Энбрел Лио следует отменить.

Неврологические нарушения

Были зарегистрированы редкие случаи демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, получавших лечение этанерцептом (см. раздел 4.8). Кроме того, были зарегистрированы очень редкие случаи периферической демиелинизирующей полинейропатии (включая синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную двигательную нейропатию). Несмотря на то, что клинические исследования по оценке терапии этанерцептом у пациентов с рассеянным склерозом не проводились, клинические исследования других антагонистов ФНО у пациентов с рассеянным склерозом показали повышение активности заболевания. Рекомендуется проведение тщательной оценки соотношения пользы и риска, включая неврологическое обследование, при назначении препарата Энбрел Лио пациентам с уже имеющимся или недавно развившимся демиелинизирующим заболеванием, или пациентам, которые считаются принадлежащими к группе повышенного риска развития демиелинизирующего заболевания.

Комбинированная терапия

В ходе контролируемого клинического исследования продолжительностью 2 года у пациентов с ревматоидным артритом профиль безопасности этанерцепта при применении в комбинации с метотрексатом был аналогичным профилям, установленным при применении этанерцепта и метотрексата в форме монотерапии. Долгосрочная безопасность этанерцепта при применении в комбинации с другими болезнь-модифицирующими базисными противоревматическими препаратами (БМБПРП) не была установлена.

Применение препарата Энбрел Лио в комбинации с другими видами системной терапии или фототерапии для лечения псориаза не исследовалось.

Нарушение функции почек и печени

На основании фармакокинетических данных (см. раздел 5.2) пациентам с нарушением функции почек или печени коррекции дозы препарата не требуется; клинический опыт применения препарата у таких пациентов ограничен.

Хроническая сердечная недостаточность (застойная сердечная недостаточность)

Врачам следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел Лио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Во время пострегистрационного периода были зафиксированы случаи обострения ХСН у пациентов, получавших этанерцепт, причем у некоторых из них были выявлены факторы, провоцирующие ХСН, а у других - нет. Также было незначительное (< 0,1%) число сообщений о возникновении ХСН, включая ХСН у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Некоторые из этих пациентов были моложе 50 лет. Два крупных клинических исследования по оценке применения этанерцепта при лечении ХСН были досрочно остановлены по причине отсутствия эффективности. Хотя данные этих исследований не позволяют сделать окончательных выводов, данные одного из них предполагают возможную тенденцию к ухудшению ХСН у пациентов, получавших лечение этанерцептом.

Алкогольный гепатит

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы, включавшем 48 госпитализированных пациентов, получавших этанерцепт или плацебо по поводу алкогольного гепатита средней и тяжелой степени, эффективность препарата этанерцепта подтверждена не была, а уровень смертности через 6 месяцев у пациентов, получавших этанерцепт, был значительно выше. Таким образом, Энбрел Лио не следует применять у пациентов для лечения алкогольного гепатита. Врачам следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел Лио у пациентов, которые также страдают умеренным или тяжелым алкогольным гепатитом.

Гранулематоз Вегенера

Плацебо-контролируемое исследование с участием 89 взрослых пациентов, принимавших в среднем в течение 25 месяцев наряду со стандартной терапией (включавшей циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиды) этанерцепт, не подтвердило клиническую эффективность препарата этанерцепта в лечении гранулематоза Вегенера. Частота развития различного типа злокачественных опухолей внекожной локализации была значительно выше в группе пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с контрольной группой. Энбрел Лио не рекомендуется применять для лечения гранулематоза Вегенера.

Гипогликемия у пациентов, проходивших лечение по поводу сахарного диабета

Были зарегистрированы случаи гипогликемии после начала терапии этанерцептом у пациентов, получавших лекарственный препарат от сахарного диабета, делая необходимым снижение дозы противодиабетического препарата у некоторых из этих пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях фазы 3 при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите в целом не наблюдалось отличий в нежелательных явлениях, серьезных нежелательных явлениях и серьезных инфекциях у пациентов в возрасте 65 лет или старше, которые получали этанерцепт, по сравнению с более молодыми пациентами. Однако, следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, и в особенности уделять внимание случаям возникновения инфекций.

Пациенты детского возраста

Вакцинация

До начала терапии препаратом Энбрел Лио пациентам детского возраста рекомендуется выполнить все необходимые прививки, если это возможно, в соответствии с действующими Национальными рекомендациями по иммунизации (см. раздел «Вакцинация» выше).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сопутствующее лечение анакинрой

У взрослых пациентов, получавших лечение этанерцептом и анакинрой, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций в сравнении с пациентами, получавшими лечение этанерцептом или анакинрой в виде монотерапии (ретроспективные данные).

Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у взрослых пациентов, получавших фоновое лечение метотрексатом, у пациентов, получавших этанерцепт и анакинру, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций (7%) и нейтропении, чем у пациентов, получавших лечение этанерцептом (см. разделы 4.4 и 4.8). Комбинированное применение этанерцепта и анакинры не продемонстрировало увеличения клинической пользы, и поэтому не рекомендуется.

Сопутствующее лечение абатацептом

В клинических исследованиях одновременное применение абатацепта и этанерцепта приводило к повышению частоты серьезных нежелательных явлений. Применение этой комбинации не продемонстрировало увеличения клинической пользы, применение этой комбинации не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Сопутствующее лечение сульфасалазином

В клиническом исследовании у взрослых пациентов, получавших установленные дозы сульфасалазина, к которым добавлялся этанерцепт, у пациентов комбинированного применения препаратов наблюдалось статистически значимое снижение среднего количества лейкоцитов по сравнению с пациентами, получавшими лечение этанерцептом или сульфасалазином в виде монотерапии. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. Врачи должны соблюдать осторожность, рассматривая возможность комбинационной терапии сульфасалазином.

Отсутствие взаимодействий

В клинических исследованиях не наблюдалось взаимодействий при одновременном применении этанерцепта с глюкокортикоидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгезирующими средствами или метотрексатом (см. раздел 4.4 для рекомендаций по вакцинации).

При одновременном применении этанерцепта с метотрексатом, дигоксином и варфарином клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует рассмотреть использование соответствующего способа контрацепции во избежание наступления беременности в течение терапии препаратом Энбрел Лио и в течение трех недель после окончания терапии.

Беременность

В исследованиях эмбриофетотоксичности, проведенных на крысах и кроликах, доказательств повреждающего действия на плод или новорожденных крыс получено не было. Воздействия этанерцепта на исход беременности были исследованы в ходе двух наблюдательных когортных исследований. В ходе одного наблюдательного исследования, посвященного сравнению беременностей, в группе получавшей этанерцепт в первом триместре ($n = 370$) была зарегистрирована большая частота тяжелых врожденных пороков, чем в группе, не получавшей этанерцепт или иные антагонисты ФНО ($n = 164$) (отношение шансов с поправкой 2,4, 95% ДИ: 1,0-5,5). Типы тяжелых врожденных пороков соответствовали наиболее часто наблюдаемым в общей популяции; каких-либо особых закономерностей в аномалиях отмечено не было. Изменений частоты самопроизвольных аборт, мертворождений или незначительных пороков развития отмечено не было. В другом наблюдательном многострановом реестровом исследовании, в котором сравнивался риск неблагоприятных исходов беременности у женщин, подвергшихся воздействию этанерцепта в течение первых 90 дней беременности ($n = 425$), и тех, кто подвергался небиологическим препаратам ($n = 3497$), не наблюдалось увеличения риска серьезных врожденных дефектов (отношение грубых шансов [OR] = 1,22, 95%-ный ДИ: 0,79-1,90; скорректированное отношение шансов (OR) 0,96, 95%-ный ДИ: 0,58-1,60 после поправки на страну, заболевание матери, количество родов в прошлом, возраст матери и курение на ранних сроках беременности). Это исследование также не выявило повышенного риска незначительных врожденных дефектов, преждевременных родов, мертворождения или инфекций в первый год жизни у детей, рожденных от женщин, подвергшихся воздействию этанерцепта во время беременности.

В связи с этим Энбрел Лио следует применять во время беременности только при очевидной необходимости.

Этанерцепт проникает через плаценту и обнаруживался в сыворотке крови младенцев, рожденных пациентками, получавшими этанерцепт во время беременности. Клиническое значение этого явления неизвестно, однако, у таких младенцев может увеличиваться риск инфекции. Введение живых вакцин младенцам в течение 12 месяцев после получения матерью последней дозы препарата Энбрел Лио обычно не рекомендуется.

Кормление грудью

Было установлено, что этанерцепт проникает в женское грудное молоко после подкожного введения. У лактирующих крыс после подкожного введения этанерцепт выделялся в молоко и определялся в сыворотке детенышей. Поскольку иммуноглобулины, подобно многим лекарственным препаратам, могут выделяться в женское молоко, необходимо принять решение либо о прекращении кормления грудью, либо терапии препаратом Энбрел Лио, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. Не следует вводить живые вакцины детям на грудном вскармливании, матери которых получают терапию ингибиторами ФНО.

Фертильность

Доклинические данные по перинатальной и постнатальной токсичности этанерцепта и о влиянии этанерцепта на фертильность и общую репродуктивную способность отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Энбрел Лио не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции в месте введения препарата (боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотечение в месте прокола), инфекции (верхних дыхательных путей, бронхит, мочевого пузыря и кожных покровов), головная боль, аллергические реакции, образование аутоантител, зуд и повышение температуры.

При использовании этанерцепта также регистрировались случаи серьезных нежелательных реакций. Антагонисты ФНО такие как этанерцепт, угнетают иммунную систему, и их применение может оказать отрицательное влияние на защитные механизмы организма против инфекций и злокачественных новообразований. Развитие серьезных инфекций отмечается менее чем у 1 из 100 пациентов, получающих этанерцепт. Сообщалось о случаях летальных и угрожающих жизни инфекций и сепсиса. При применении этанерцепта также были зарегистрированы случаи развития злокачественных новообразований различной локализации, включая рак молочной железы, легких, кожных покровов и лимфатических узлов (лимфома).

Были также зарегистрированы случаи серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций, включавшие редкие сообщения о панцитопении и очень редкие - об апластической анемии. Центральные и периферические демиелинизирующие заболевания при применении этанерцепта наблюдались редко и очень редко, соответственно. Регистрировались редкие случаи волчанки, патологических состояний, связанных с волчанкой и васкулита.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Органные системы	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Очень редко $< 1/10,000$	Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекция (включая инфекцию верхних дыхательных путей, бронхиты, циститы, инфекцию кожи)*		Серьезные инфекции (включая пневмонию, воспаление подкожно-жировой клетчатки, бактериальный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*	Туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода <i>Legionella</i>)*		Реактивация вируса гепатита В, листериоз

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные опухоли (включая кисты и полипы)			Немеланомный рак кожи (НМРК)* (см. раздел 4.4)	Злокачественная меланома (см. раздел 4.4), лимфома, лейкоз		Карцинома Меркеля (см. раздел 4.4), саркома Капоши
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Апластическая анемия*	Гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром активации макрофагов)*
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции (см. «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител*	Васкулит (включая васкулиты с образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз		Усиление симптомов дерматомиозита
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Явления связанные с демиелинизирующим процессом в ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местном демиелинизирующем заболевании, таком как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел 4.4), периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелинизи		

				рующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную моторную neuropathию (см. раздел 4.4), судорожный приступ		
Нарушение со стороны органа зрения			Увеит, склерит			
Нарушение со стороны сердца			Усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности (см. раздел 4.4)	Впервые выявленная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (см. раздел 4.4)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальное заболевание легких (включая пневмонию и легочный фиброз) *		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангioneвротический отек, псориаз (включая впервые возникший или усугубление существующего), а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением	синдром Стивенса-Джонсона, кожный васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит), полиморфная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	

			ладоней и стоп), крапивница, псориазоподобные высыпания			
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				Кожная форма системной красной волчанки, подострая форма системной красной волчанки, волчаночноподобный синдром		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость)*	Пирексия				

* См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

Сто двадцать девять (129) новых злокачественных опухолей различных типов были зарегистрированы у 4114 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение этанерцептом в ходе клинических исследований приблизительно в течение периода до 6 лет, включая 231 пациента, получавшего этанерцепт в комбинации с метотрексатом в 2-х летнем исследовании с активным контролем. Наблюдаемые показатели частоты и заболеваемости в этих клинических исследованиях были аналогичными ожидаемым для исследуемой популяции. По результатам клинических исследований длительностью приблизительно 2 года, включавших 240 пациентов с псориазическим артритом, которые получали этанерцепт, сообщалось всего о 2 случаях злокачественных новообразований. В клинических исследованиях, которые проводили в течение более 2 лет у 351 пациента с анкилозирующим спондилитом, было зарегистрировано 6 случаев злокачественных новообразований у пациентов, получавших этанерцепт. В группе из 2711 пациентов с бляшечным псориазом, которые получали лечение этанерцепт в двойных слепых и открытых исследованиях в течение периода до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланомного рака кожи. В группе из 7416 пациентов, получавших лечение этанерцептом в клинических

исследованиях пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом, было зарегистрировано 18 случаев лимфом.

В пострегистрационный период также были зарегистрированы случаи разнообразных злокачественных новообразований (включая рак молочной железы и легких, а также лимфому) (см. раздел 4.4).

Реакции в месте инъекции

У пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших этанерцепт, значительно чаще возникали реакции в месте инъекций по сравнению с группой плацебо (36% по сравнению с 9%). Реакции в месте инъекций обычно возникали в первый месяц применения препарата. Средняя продолжительность составляла приблизительно от 3 до 5 дней. В большинстве случаев при возникновении реакций в месте инъекций у пациентов, получавших этанерцепт, лечения не проводилось, и большинство пациентов, которые получали терапию препаратом, использовали средства для местного применения, такие как кортикостероиды, или пероральные антигистаминные препараты. Кроме того, у некоторых пациентов повторно возникали реакции в месте инъекций, для которых была характерна кожная реакция в последнем месте инъекции, наряду с одновременным появлением реакций в местах предыдущих инъекций. Эти реакции были, как правило, преходящими и повторно при лечении не возникали.

В контролируемых исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом приблизительно у 13,6% пациентов, получавших лечение этанерцептом, развивались реакции в месте инъекции в сравнении с 3,4% пациентов, получавших плацебо, в течение первых 12 недель терапии.

Серьезные инфекции

В плацебо контролируемых исследованиях не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций (летальных, угрожающих жизни или требующих госпитализации или внутривенного применения антибиотиков). Серьезные инфекции, зарегистрированные у 6,3% пациентов с ревматоидным артритом, получавших этанерцепт в течение периода до 48 месяцев, включали абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожно-жировой клетчатки, холецистит, диарею, дивертикулит, эндокардит (предполагаемый), гастроэнтерит, гепатит В, герпес зостер, язву нижних конечностей, инфекцию ротовой полости, остеомиелит, отит, перитонит, пневмонию, пиелонефрит, сепсис, септический артрит, синусит, инфекцию кожи, кожную язву, инфекцию мочевыводящих путей, васкулит и раневую инфекцию. В исследовании с активным контролем продолжительностью 2 года, в котором пациенты получали монотерапию этанерцептом, монотерапию метотрексатом или этанерцептом в комбинации с метотрексатом, частота серьезных инфекций была аналогичной в разных группах лечения. Тем не менее, нельзя исключать того, что применение препарата Энбрел Лио в комбинации с метотрексатом может сопровождаться повышением частоты инфекций.

Не было выявлено отличий в частоте инфекций между пациентами, получавшими лечение этанерцептом, и пациентами, получавшими плацебо, для лечения бляшечного псориаза в плацебо контролируемых исследованиях в течение периода до 24 недель. Серьезные инфекции у пациентов, получавших лечение этанерцептом, включали воспаление подкожно-жировой клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных слепых и открытых исследованиях псориатического артрита у 1 пациента была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония).

При применении этанерцепта были зарегистрированы серьезные и летальные инфекции, которые были вызваны бактериями, микобактериями (в том числе туберкулез), вирусами и грибами. Некоторые были зарегистрированы в течение нескольких недель после начала

лечения этанерцептом у пациентов с предрасполагающими основными заболеваниями (например, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, с активными или хроническими инфекциями в анамнезе) помимо ревматоидного артрита (см. раздел 4.4). Лечение препаратом Энбрел Лио может увеличивать смертность пациентов с диагностированным сепсисом.

Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций, связанных с применением этанерцепта, в том числе инвазивные грибковые, паразитарные (включая протозойные), вирусные (включая герпес зостер) и бактериальные (включая инфекции, вызванные бактериями родов *Listeria* и *Legionella*), а также атипичные микобактериальные инфекции. В объединенном пуле данных клинических исследований общая частота возникновения оппортунистических инфекций составляла 0,09% у 15 402 пациентов, которые получали этанерцепт. Скорректированная по экспозиции частота составляла 0,06 явлений на 100 пациенто - лет. Во время пострегистрационного применения препарата приблизительно половина всех клинических случаев оппортунистических инфекций во всем мире была связана с инвазивными грибковыми инфекциями. Инвазивные грибковые инфекции чаще всего были вызваны грибами родов *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивные грибковые инфекции составляли причину более половины летальных исходов среди пациентов, у которых развились оппортунистические инфекции. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной грибами родов *Pneumocystis*, неустановленной системной грибковой инфекцией и аспергиллезом (см. раздел 4.4).

Аутоантитела

Образцы сыворотки крови взрослых пациентов анализировали с целью обнаружения аутоантител в нескольких временных точках. Среди пациентов с ревматоидным артритом, которым выполнялся анализ на антинуклеарные антитела (АНА), новые АНА ($\geq 1:40$) определялись чаще у тех, кто получал этанерцепт (11%), чем у тех, кто получал плацебо (5%). Процентная доля пациентов, у которых выработались новые антитела к двухцепочечной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15% пациентов, получавших лечение этанерцептом, по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших лечение этанерцептом, по сравнению с отсутствием антител к двухцепочечной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших лечение этанерцептом, у которых выработались антитела против кардиолипина, аналогичным образом увеличилась по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения этанерцептом на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно.

Были зарегистрированы редкие случаи у пациентов, включая пациентов с положительным результатом анализа на ревматоидный фактор, у которых вырабатывались другие аутоантитела одновременно с возникновением волчаночноподобного синдрома или высыпаний, что по клиническим проявлениям и биопсии соответствует подострой кожной красной волчанке или дискоидной волчанке.

Панцитопения и апластическая анемия

В течение пострегистрационного периода были зарегистрированы случаи панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.4).

Интерстициальное заболевание легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при всех показаниях частота возникновения (доля заболеваемости) интерстициальной болезни легких у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующего лечения метотрексатом, составляла 0,06% (частота возникновения категории «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, которые сделали возможным сопутствующее лечение

этанерцептом и метотрексатом, частота возникновения (доля заболеваемости) интерстициальной болезни легких составляла 0,47% (частота возникновения категории «нечасто»). В течение пострегистрационного периода были зарегистрированы случаи интерстициального заболевания легких (включая пневмонию и легочный фиброз), некоторые из которых имели летальный исход.

Сопутствующее лечение анакинрой

В исследованиях, в которых взрослые пациенты получали сопутствующее лечение этанерцептом и анакинрой, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций по сравнению с применением этанерцепта в виде монотерапии, и у 2% пациентов (3/139) развивалась нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мм³). Во время нейтропении у одного пациента развилось воспаление подкожно-жировой клетчатки, которое исчезло после госпитализации (см. разделы 4.4 и 4.5).

Повышение уровня печеночных ферментов

Во время двойных слепых периодов контролируемых клинических исследований препарата этанерцепт при всех показаниях частота возникновения (доля заболеваемости) нежелательных явлений, представляющих собой повышение уровней печеночных ферментов у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующего лечения метотрексатом, составляла 0,54% (частота возникновения категории «нечасто»). Во время двойных слепых периодов контролируемых клинических исследований, которые сделали возможным сопутствующее лечение этанерцептом и метотрексатом, частота возникновения (доля заболеваемости) нежелательных явлений, представляющих собой повышение уровней печеночных ферментов, составляла 4,18% (частота возникновения категории «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при всех показаниях частота возникновения (доля заболеваемости) аутоиммунного гепатита у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующего лечения метотрексатом, составляла 0,02% (частота возникновения категории «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, которые сделали возможным сопутствующее лечение этанерцептом и метотрексатом, частота возникновения (доля заболеваемости) аутоиммунного гепатита составляла 0,24% (частота возникновения категории «нечасто»).

Пациенты детского возраста

Нежелательные эффекты у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В целом нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом были аналогичны по частоте и типу таковым, наблюдаемым у взрослых. Отличия от взрослых и другие характерные особенности обсуждаются в следующих пунктах.

Типы инфекций, наблюдаемых в клинических исследованиях у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом, были, как правило, легкой и умеренной степени тяжести и были схожими с теми, которые обычно наблюдаются в амбулаторной популяции пациентов детского возраста. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с признаками и симптомами асептического менингита, которые разрешились без осложнений (см. раздел 4.4), аппендицит, гастроэнтерит, депрессию/расстройства личности, язвы кожи, эзофагит/гастрит, септический шок, вызванный стрептококками группы А, сахарный диабет I типа и инфекции мягких тканей и послеоперационная раневая инфекция.

В одном исследовании у детей в возрасте от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом у 43 из 69 (62%) детей была зарегистрирована инфекция во время лечения этанерцептом после 3 месяцев исследования (часть 1, открытое), при этом частота и степень тяжести инфекций была аналогичной у 58 пациентов, которые завершили 12-месячную фазу открытой дополнительной терапии. Типы и доли нежелательных явлений

у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом были аналогичными таковым в исследованиях этанерцепта у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, причем большинство были умеренной степени тяжести. Несколько нежелательных явлений регистрировались чаще у 69 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали этанерцепт в течение 3 месяцев, в сравнении с 349 взрослыми пациентами с ревматоидным артритом. Эти явления включали головную боль (19% пациентов, 1,7 явления на пациенто-год), тошноту (9%, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19%, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13%, 0,74 явления на пациенто-год).

В клинических исследованиях ювенильного идиопатического артрита было зарегистрировано 4 случая синдрома активации макрофагов.

Нежелательные эффекты у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом

В 48-недельном исследовании у 211 детей в возрасте от 4 до 17 лет с детским бляшечным псориазом зарегистрированные нежелательные явления были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

У пациентов с ревматоидным артритом не наблюдалось каких-либо признаков дозолимитирующей токсичности. Наивысшая доза, введенная внутривенно у пациентов с ревматоидным артритом, составила 32 мг/м² с последующим подкожным введением 16 мг/м² дважды в неделю.

Отмечен единичный случай ошибочного введения пациентом с ревматоидным артритом подкожно 62 мг этанерцепта два раза в неделю в течение 3 недель без возникновения нежелательных эффектов.

Антидота препарата Энбрел Лио не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-α). Этанерцепт.

Код АТХ L04AB01

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Повышение уровня ФНО-α также обнаружено в синовиальных оболочках и псориатических бляшках у больных псориатическим артритом, а также в плазме и синовиальных тканях больных анкилозирующим спондилитом. При бляшечном псориазе инфильтрация воспалительными клетками, в том числе Т-клетками, обуславливает повышенные уровни ФНО-α в псориатических бляшках в сравнении с неповрежденными участками кожи. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО-α с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО-α. ФНО-α и лимфотоксин являются провоспалительными цитокинами, которые связываются с двумя различными рецепторами фактора некроза опухоли-α

(ФНО- α) на клеточной поверхности: 55 кДа (p55) и 75 кДа (p75). Оба ФНО- α естественным образом существуют в организме в связанной с мембраной и растворимой формах. Растворимые ФНО- α регулируют биологическую активность ФНО- α .

ФНО- α и лимфотоксин существуют преимущественно в форме гомотримеров, причем их биологическая активность зависит от перекрестной сшивки ФНО- α , находящихся на поверхности клетки. Димерные растворимые рецепторы, такие как этанерцепт, имеют большее сродство к ФНО- α , чем мономерные рецепторы, и, поэтому, являются значительно более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО- α с их клеточными рецепторами. Кроме того, использование Fc-области иммуноглобулина в качестве элемента связывания в структуре димерного рецептора удлиняет период полувыведения из сыворотки.

Механизм действия

Значительная часть патологических изменений в суставах при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также патологических изменений кожи при бляшечном псориазе возникают в результате воздействия противовоспалительных молекул, которые контролируются ФНО- α . Предполагается, что механизм действия этанерцепта заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО- α с ФНО- α на поверхности клеток, препятствующем возникновению клеточного иммунного ответа, опосредованного ФНО- α , что способствует биологической инактивации ФНО- α в организме. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, которые индуцируются или регулируются ФНО- α (например, цитокины, молекулы адгезии или протеиназы).

Фармакодинамические эффекты

Клиническая эффективность и безопасность

В данном разделе представлены данные, полученные в ходе четырех рандомизированных контролируемых исследований у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, одного исследования у взрослых пациентов с псориазом, одного исследования у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом, двух исследований у взрослых пациентов с аксиальным спондилоартритом без рентгенологических изменений, четырех исследований у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, трех исследований у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и одного исследования у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом.

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Эффективность этанерцепта оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. В исследовании оценивали 234 взрослых пациента с ревматоидным артритом в активной форме, у которых терапия как минимум одним, но не более чем четырьмя болезнью-модифицирующими базисными противоревматическими препаратами (БМБПП) была неэффективной. Этанерцепт в дозах 10 мг или 25 мг или плацебо вводили подкожно два раза в неделю в течение 6 месяцев подряд. Результаты этого контролируемого испытания были выражены в процентном улучшении ревматоидного артрита с использованием критериев ответа Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR)).

20% и 50% ответ по критериям ACR был выше у пациентов, получавших лечение этанерцептом, через 3 и 6 месяцев, чем у пациентов, получавших плацебо (ACR 20: 62% и 59% для этанерцепта 23% и 11% для плацебо через 3 и 6 месяцев соответственно; ACR 50: 41% и 40% ответ по критериям ACR для этанерцепта, 8% и 5% для плацебо через 3 и 6 месяцев соответственно; $p < 0,01$ для этанерцепта по сравнению с плацебо во всех временных точках для 20% и 50% ответа по критериям ACR).

Приблизительно 15% пациентов, которые получали этанерцепт, достигли 70% ответа по критериям ACR на 3-й и 6-й месяцы по сравнению с менее чем 5% пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших этанерцепт, клинический ответ, как правило, проявлялся через 1–2 недели после начала терапии и практически всегда возникал через

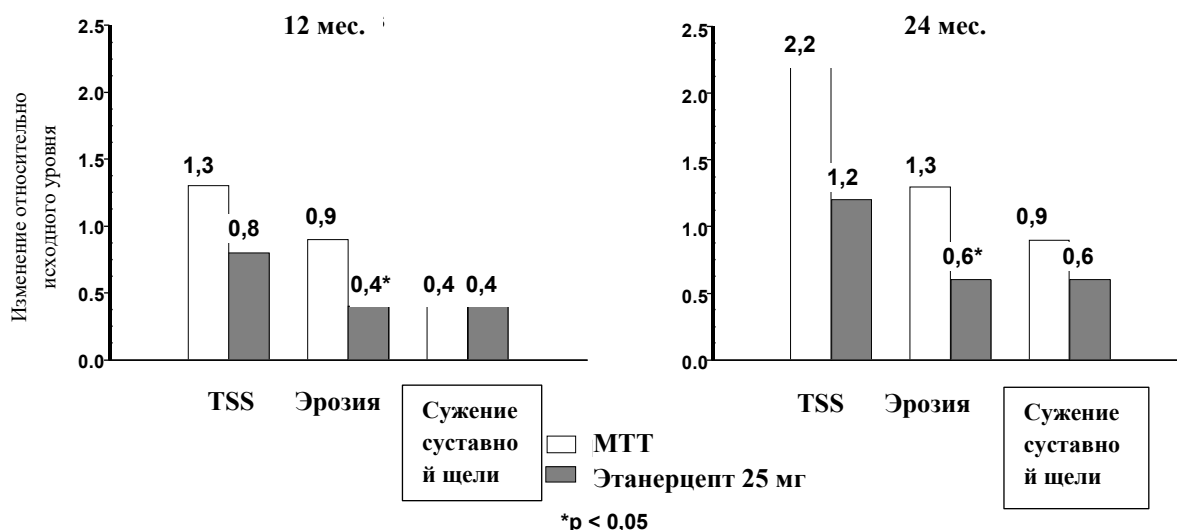
3 месяца. Наблюдалась зависимость эффекта от дозы; результаты, полученные при применении препарата в дозе 10 мг, были промежуточными между плацебо и дозой в 25 мг. Этанерцепт значительно превосходил плацебо во всех компонентах критериев ACR, также как и других показателях активности ревматоидного артрита, не включенных в критерии ответа ACR, таких как утренняя скованность. Заполнение Опросника для оценки состояния здоровья (HAQ), который включал подразделы оценки нетрудоспособности, жизненного тонуса, умственного здоровья, общего состояния здоровья и связанного с артритом состояния здоровья, проводилось каждые 3 месяца в течение испытания. По всем подразделам опросника для оценки состояния здоровья (HAQ) было зарегистрировано улучшение у пациентов, которые получали этанерцепт, по сравнению с контрольными значениями на 3-й и 6-й месяцы.

После прекращения терапии этанерцептом симптомы артрита, как правило, возвращались в течение месяца. Возобновление терапии этанерцептом после ее прекращения на период до 24 месяцев приводило к ответу той же величины, как и у пациентов, которые получали лечение этанерцептом без перерыва в терапии, исходя из результатов открытых исследований. Продолжительный стойкий ответ наблюдался в течение до 10 лет в открытых расширенных исследованиях, в которых пациенты получали этанерцепт без перерыва.

Эффективность этанерцепта сравнивали с эффективностью метотрексата в рандомизированном исследовании с активным контролем и рентгенографической оценкой в слепом режиме в качестве первичной конечной точки у 632 пациентов с активным ревматоидным артритом (продолжительность < 3 лет), которые никогда не получали терапию метотрексатом. Этанерцепт в дозах 10 мг или 25 мг вводили подкожно (п/к) два раза в неделю в течение периода до 24 месяцев. Дозы метотрексата были повышены с 7,5 мг/неделю до максимум 20 мг/неделю в течение первых 8 недель испытания, и лечение продолжали в течение периода до 24 месяцев. Клиническое улучшение, включая начало действия в течение 2 недель применения этанерцепта в дозе 25 мг, было аналогично наблюдаемому в предыдущих исследованиях, и сохранялось в течение периода до 24 месяцев. На исходном уровне у пациентов наблюдали умеренную степень нетрудоспособности со средними оценками по опроснику HAQ от 1,4 до 1,5. Терапия этанерцептом в дозе 25 мг приводила к существенному улучшению через 12 месяцев, причем приблизительно 44% пациентов достигли нормальных баллов по опроснику HAQ (менее 0,5). Эта польза сохранялась на году 2 этого исследования.

В этом исследовании выполнялась рентгенологическая оценка структурного повреждения суставов, которая выражалась в виде изменения оценки по шкале общего индекса Шарпа (TSS) и ее компонентов, оценки эрозии и сужения суставной щели. На исходном уровне, а также в месяцы 6, 12 и 24 проводилась рентгенография кистей/запястий. Введение этанерцепта в дозе 10 мг неизменно меньше влияло на структурные нарушения, чем в дозе 25 мг. Этанерцепт при применении в дозе 25 мг значительно превосходил метотрексат по показателям эрозии как через 12, так и через 24 месяца. Отличия между применением метотрексата и этанерцепта в дозе 25 мг по TSS и сужение суставной щели не были статистически значимыми. Эти результаты показаны на следующем рисунке.

Прогрессирование по рентгенологическим критериям: применение этанерцепта в сравнении с метотрексатом у пациентов с РА продолжительностью <3 лет



В другом двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем сравнивали клиническую эффективность, безопасность и прогрессирование РА по рентгенологическим критериям применения этанерцепта в виде монотерапии (25 мг два раза в неделю), метотрексата в виде монотерапии (от 7,5 до 20 мг в неделю, средняя доза 20 мг) и комбинации этанерцепта и метотрексата при одновременном начале применения у 682 взрослых пациентов с ревматоидным артритом в активной форме длительностью от 6 месяцев до 20 лет (в среднем 5 лет), у которых наблюдался менее чем достаточный ответ как минимум на 1 болезнь-модифицирующий базисный противоревматический препарат (БМБПРП), кроме метотрексата.

У пациентов группы лечения этанерцептом в комбинации с метотрексатом наблюдался значительно больший 20%, 50% и 70% ответ по критериям ACR и улучшение по показателям DAS и HAQ на 24 и 52 неделях, чем у пациентов в обеих группах монотерапии (результаты представлены в следующей таблице). Через 24 месяца также наблюдались существенные преимущества применения этанерцепта в комбинации с метотрексатом по сравнению с применением этанерцепта и метотрексата в виде монотерапии.

Результаты клинической эффективности за 12 месяцев: сравнение комбинации этанерцепта и метотрексата с монотерапией этанерцептом и монотерапией метотрексатом у пациентов с РА при лечении продолжительностью от 6 месяцев до 20 лет

Конечная точка	Метотрексат (n = 228)	Этанерцепт (n = 223)	Этанерцепт Метотрексат (n = 231)	+
Ответ на лечение по критериям ACR^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				
Исходный балл ^b	5,5	5,7	5,5	
Балл на 52 неделю ^b	3,0	3,0	2,3	†,φ
Ремиссия ^b	14%	18%	37 %	†,φ

Результаты клинической эффективности за 12 месяцев: сравнение комбинации этанерцепта и метотрексата с монотерапией этанерцептом и монотерапией метотрексатом у пациентов с РА при лечении продолжительностью от 6 месяцев до 20 лет

Конечная точка	Этанерцепт + Метотрексат		
	Метотрексат (n = 228)	Этанерцепт (n = 223)	Этанерцепт Метотрексат (n = 231)
HAQ			
Исходный уровень	1,7	1,7	1,8
Неделя 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентов, которые не завершили 12 месячный период участия в исследовании, рассматривали как пациентов, не ответивших на лечение.

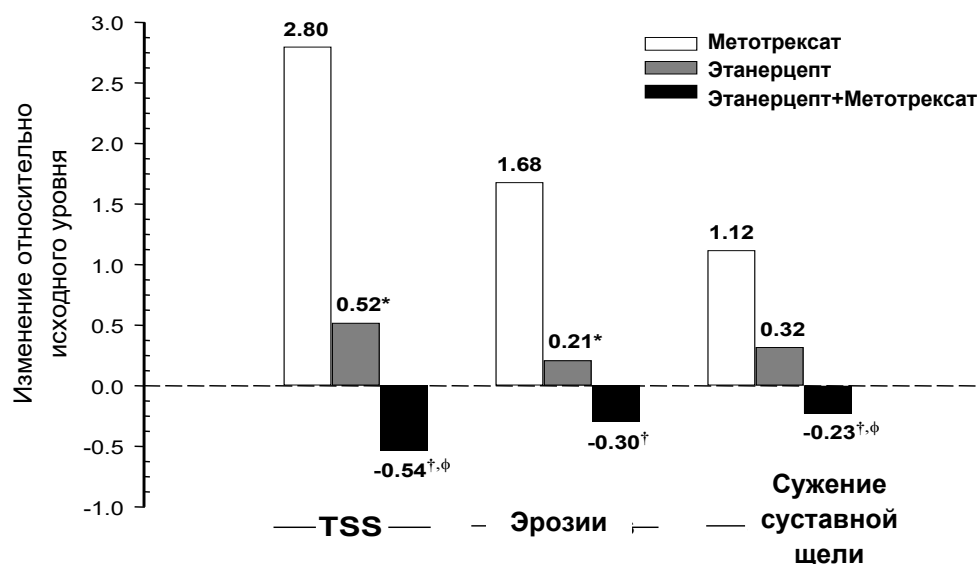
б: Показатели индекса активности заболевания (DAS) представлены в виде средних значений.

с: Ремиссию определяют как значение DAS < 1,6.

Парное сравнение р-значений: † = p<0,05 для сравнения комбинации этанерцепта и метотрексата с метотрексатом и φ = p<0,05 для сравнения комбинации этанерцепта и метотрексата с этанерцептом.

Прогрессирование по рентгенологическим критериям на 12 месяц было значительно меньшим в группе этанерцепт, чем в группе метотрексата, в то время как применение комбинации препаратов было значительно лучше, чем монотерапия любым из препаратов в отношении замедления прогрессирования по рентгенологическим критериям (см. рисунок ниже).

Прогрессирование по рентгенологическим критериям: сравнение применения этанерцепта с метотрексатом с применением этанерцепта в комбинации с метотрексатом у пациентов с РА продолжительностью от 6 месяцев до 20 лет (результаты после 12 месяцев)



Парное сравнение р-значений: * = p<0,05 для сравнения этанерцепта и метотрексата, † = p<0,05 для сравнения комбинации этанерцепта и метотрексата с метотрексатом, а также φ = p<0,05 для сравнения комбинации этанерцепта и метотрексата с этанерцептом.

Через 24 месяца также наблюдались существенные преимущества применения этанерцепта в комбинации с метотрексатом по сравнению с применением этанерцепта и метотрексата в виде монотерапии. Аналогично, значимое превосходство монотерапии

этанерцептом по сравнению с монотерапией метотрексатом также наблюдалось после 24 месяцев лечения.

В анализе, в котором всех пациентов, прекративших участие в исследовании по любой причине, рассматривали как таковых, у которых заболевание прогрессировало, процентная доля пациентов с прогрессированием (изменение общего индекса Шарпа [TSS] $\leq 0,5$) через 24 месяца была больше в группе применения этанерцепта в комбинации с метотрексатом по сравнению с группами монотерапии этанерцептом и метотрексатом (62%, 50% и 36% соответственно; $p < 0,05$). Отличие между применением этанерцепта и метотрексата в форме монотерапии было также существенным ($p < 0,05$). Среди пациентов, которые полностью прошли 24-месячный курс терапии в исследовании, частота отсутствия прогрессирования заболевания составляла 78%, 70% и 61% соответственно.

Безопасность и эффективность применения этанерцепта в дозе 50 мг (две подкожные инъекции по 25 мг) один раз в неделю оценивали в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 420 пациентов с активным РА. В данном исследовании 53 пациента получали плацебо, 214 пациентов получали этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю и 153 пациента получали этанерцепт в дозе 25 мг два раза в неделю. Профили безопасности и эффективности двух режимов терапии этанерцептом были сопоставимыми на неделе 8 по их влиянию на признаки и симптомы РА; данные на неделю 16 не демонстрировали сопоставимости (не меньшей эффективности) между двумя схемами лечения.

Взрослые пациенты с псориатическим артритом

Эффективность этанерцепта оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 205 пациентов с псориатическим артритом. Пациенты были в возрасте от 18 до 70 лет и страдали активным псориатическим артритом (≥ 3 опухших суставов и ≥ 3 болезненных при пальпации суставов) как минимум в одной из следующих форм: (1) вовлечение дистальных межфаланговых суставов (ДМФ), (2) полиартикулярный артрит (отсутствие ревматоидных узелков и наличие псориаза), (3) мутилирующий артрит, (4) асимметричный псориатический артрит или (5) подобный анкилозирующему спондилоартрит. У пациентов также наблюдался бляшечный псориаз, соответствующий критериям целевого очага поражения ≥ 2 см в диаметре. Пациенты ранее получали лечение НПВП (86%), БМБПРП (80%) и кортикостероидами (24%). Пациенты, получавшие терапию метотрексатом на момент начала исследования (стабильная терапия в течение ≥ 2 месяцев), могли продолжать получать метотрексат в стабильной дозе ≤ 25 мг/неделю. Этанерцепт в дозе 25 мг (на основании результатов исследований по определению диапазона доз у пациентов с ревматоидным артритом) или плацебо вводили п/к два раза в неделю в течение 6 месяцев. В конце двойного слепого исследования пациенты могли войти в долгосрочное открытое расширенное исследование с общей продолжительностью до 2 лет.

Клинические ответы выражали в виде процента пациентов, достигших 20%, 50% и 70% ответа по критериям ACR и процентных показателей улучшения по критериям ответа на терапию псориатического артрита (PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria). Результаты представлены в таблице ниже.

Ответы на лечение у пациентов с псориатическим артритом в плацебо-контролируемом исследовании

Ответ при псориатическом артрите	Процент пациентов	
	Плацебо n=104	Этанерцепт ^a n=101
ACR 20		
Месяц 3	15	59 ^б
Месяц 6	13	50 ^б
ACR 50		
Месяц 3	4	38 ^б
Месяц 6	4	37 ^б
ACR 70		
Месяц 3	0	11 ^б
Месяц 6	1	9 ^в
PsARC		
Месяц 3	31	72 ^б
Месяц 6	23	70 ^б

а: Этанерцепт в дозе 25 мг п/к два раза в неделю

б) $p < 0,001$, Этанерцепт по сравнению с плацебо

в) $p < 0,01$, Этанерцепт по сравнению с плацебо

Среди пациентов с псориатическим артритом, которые получали этанерцепт, клинический ответ наблюдался во время первого визита (4 недели) и сохранялся в течение 6 месяцев терапии. Этанерцепт значительно превосходил плацебо по всем показателям активности заболевания ($p < 0,001$), причем ответ был одинаковым при сопутствующей терапии метотрексатом и без нее. Качество жизни пациентов с псориатическим артритом оценивали в каждой временной точке, используя индекс инвалидизации по опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ). Индекс инвалидизации значительно улучшился в каждой временной точке у пациентов с псориатическим артритом, получавших лечение этанерцептом, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

В исследовании при псориатическом артрите оценивали рентгенологические изменения. На исходном уровне, а также в месяцы 6, 12 и 24 проводилась рентгенография кистей и запястий. Показатели модифицированного общего индекса Шарпа (TSS) через 12 месяцев представлены в таблице ниже. В анализе, в котором всех пациентов, прекративших участие в исследовании по любой причине, рассматривали как таковых, у которых заболевание прогрессировало, процентная доля пациентов без прогрессирования (изменение общего индекса Шарпа [TSS] $\leq 0,5$) на 12 месяцев была больше в группе применения этанерцепта по сравнению с группой плацебо (73% по сравнению с 47% соответственно; $p \leq 0,001$). Влияние этанерцепта на прогрессирование заболевания по рентгенологическим критериям сохранялось у пациентов, которые продолжили получать терапию в течение второго года. У пациентов с полиартикулярным симметричным артритом наблюдалось замедление прогрессирования поражения периферических суставов.

Среднее (СО) годовое изменение общего индекса Шарпа относительно исходной величины

Плацебо

Этанерцепт

Время	(n = 104)	(n = 101)
Месяц 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

CO — стандартная ошибка.

a) p 0,0001.

Лечение этанерцептом приводило к улучшению функционального статуса в ходе двойного слепого периода, и это преимущество сохранялось в течение более длительного периода воздействия до 2 лет.

Было получено недостаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности этанерцепта у пациентов с подобным анкилозирующему спондилитом и мутилирующей формой псориатической артропатии, по причине небольшого количества пациентов, участвовавших в исследовании.

У пациентов с псориатическим артритом исследования с режимом дозирования по 50 мг один раз в неделю не проводилось. Доказательства эффективности применения препарата в режиме дозирования один раз в неделю в этой популяции пациентов основывались на данных, полученных в исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Взрослые пациенты с анкилозирующим спондилитом

Эффективность этанерцепта при анкилозирующем спондилите оценивали в ходе 3 рандомизированных, двойных слепых исследований, в которых сравнивали применение этанерцепта в дозе 25 мг два раза в неделю с плацебо. Всего 401 пациент был включен в исследования, из которых 203 пациента получали лечение этанерцептом. Наибольшее из этих исследований (n = 277) включало пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с активным анкилозирующим спондилитом, который определяли как ≥ 30 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для средней продолжительности и интенсивности утренней скованности плюс ≥ 30 баллов по ВАШ, по крайней мере, для 2 из 3 следующих параметров: общая оценка состояния пациента; среднее значение баллов по ВАШ для ночной боли в спине и боли в спине в целом; средний балл для 10 вопросов по Батскому функциональному индексу для анкилозирующего спондилита (BASFI). Пациенты, получавшие БМБПРП, НПВП или кортикостероиды, могли продолжить их прием в стабильных дозах. Пациенты с полным анкилозом позвоночника не были включены в это исследование. Этанерцепт в дозе 25 мг (на основании результатов исследований по определению диапазона доз у пациентов с ревматоидным артритом) или плацебо вводили подкожно два раза в неделю в течение 6 месяцев 138 пациентам.

Основным показателем эффективности (ASAS 20) было улучшение $\geq 20\%$, по крайней мере, по 3 из 4 разделов шкалы Оценки анкилозирующего спондилита (ASAS) (общая оценка заболевания пациентом, боль в спине, индекс BASFI и воспаление) и отсутствие ухудшения по остальным доменам шкалы. Ответы ASAS 50 и 70 определяли по тем же критериям — 50% или 70% улучшения соответственно.

В сравнении с плацебо терапия этанерцептом приводила к существенным улучшениям по показателям ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 уже через 2 недели после начала терапии.

Ответы на лечение у пациентов с анкилозирующим спондилитом в плацебо-контролируемом исследовании			
		Процент пациентов	
Ответ при анкилозирующем спондилите		Плацебо N = 139	Этанерцепт N = 138
ASAS 20			
2 нед.		22	46 ^a
3 месяца		27	60 ^a

6 месяцев	23	58 ^a
ASAS 50		
2 нед.	7	24 ^a
3 месяца	13	45 ^a
6 месяцев	10	42 ^a
ASAS 70		
2 нед.	2	12 ^b
3 месяца	7	29 ^b
6 месяцев	5	28 ^b
а) $p < 0,001$, этанерцепт по сравнению с плацебо		
б) $p = 0,002$, этанерцепт по сравнению с плацебо		

Среди пациентов с анкилозирующим спондилитом, которые получали этанерцепт, клинический ответ наблюдался во время первого визита (2 недели) и сохранялся в течение 6 месяцев терапии. Ответы были аналогичными у пациентов, которые получали или не получали сопутствующие лекарственные препараты на исходном уровне.

Аналогичные результаты были получены в 2 меньших исследованиях пациентов с анкилозирующим спондилитом.

В четвертом исследовании оценивали безопасность и эффективность применения этанерцепта в дозе 50 мг (две п/к инъекции по 25 мг) один раз в неделю по сравнению с применением этанерцепта в дозе 25 мг два раза в неделю в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании при участии 356 пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Профили безопасности и эффективности препарата при применении в дозе 50 мг один раз в неделю и 25 мг два раза в неделю были аналогичными.

Взрослые пациенты с аксиальным спондилоартритом без рентгенологических изменений

Исследование 1

Эффективность этанерцепта у пациентов с аксиальным спондилоартритом без рентгенологических изменений (нр-АкСпА) оценивали в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 12 недель. В исследовании были обследованы 215 взрослых пациентов (модифицированная популяция всех пациентов в зависимости от назначенного лечения (ИТТ)) с активным нр-АкСпА (в возрасте от 18 до 49 лет), которых определяли как пациентов, соответствующих критериям классификации по ASAS для аксиального спондилоартрита, но не соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС. Также у пациентов должен был быть недостаточный ответ на лечение двумя или более НПВП или их непереносимость. Во время двойного слепого периода пациенты получали этанерцепт в дозе 50 мг еженедельно или плацебо в течение 12 недель. Основным показателем эффективности (ASAS 40) было 40%-е улучшение, по крайней мере, по трем из четырех доменов шкалы ASAS и отсутствие ухудшения по остальным доменам шкалы. После двойного слепого периода последовал открытый период, во время которого все пациенты получают этанерцепт в дозе 50 мг еженедельно в течение дополнительного периода длительностью до 92 недель. Для оценки воспаления на исходном уровне и на неделях 12 и 104 проводили МРТ крестцово-подвздошного сочленения и позвоночника.

В сравнении с плацебо терапия этанерцептом приводила к статистически значимому улучшению по показателям ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Значимое улучшение также наблюдалось для частичной ремиссии по шкале ASAS и для индекса BASDAI 50. Результаты, полученные по состоянию на 12-ю неделю, приведены в таблице ниже.

Результаты оценки эффективности в плацебо-контролируемом исследовании нр-АкСпА: процентная доля пациентов, достигших конечных точек

Двойное слепое клиническое исследование, ответы на неделе 12	Плацебо N=от 106 до 109*	Этанерцепт N=от 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частичная ремиссия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* У некоторых пациентов не были получены полные данные для каждой конечной точки.

** ASAS — оценка согласно критериям Международного общества по спондилоартритам.

*** Батский индекс активности анкилозирующего спондилита.

а) $p < 0,001$; б) $< 0,01$ и в) $< 0,05$ соответственно в группе применения этанерцепта по сравнению с плацебо.

На неделе 12 у пациентов, получавших этанерцепт, наблюдалось статистически значимое улучшение оценки по шкале SPARCC (Канадского научно-исследовательского консорциума по изучению спондилоартрита) для крестцово-подвздошного сочленения (по данным МРТ). Скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня составило 3,8 у пациентов, получавших этанерцепт ($n=95$), против 0,8 у пациентов, получавших плацебо ($n = 105$) ($p < 0,001$). На неделе 104 среднее изменение относительно исходного уровня по шкале SPARCC по данным МРТ для всех пациентов, получавших этанерцепт, составило 4,64 для крестцово-подвздошного сочленения ($n = 153$) и 1,40 для позвоночника ($n = 154$).

Было показано, что через 12 недель применения по сравнению с исходным уровнем в группе этанерцепта было достигнуто статистически значимое превосходство по сравнению с плацебо относительно большинства показателей здоровья, влияющих на качество жизни, и результатов оценки функционального статуса пациентов, включая BASFI (Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита), Общую оценку состояния здоровья EuroQol 5D и Блок вопросов для оценки физического здоровья SF-36.

У пациентов с нр-АкСпА, которые получали этанерцепт, клинический ответ наблюдался во время первого визита (2 недели) и сохранялся в течение 2 лет терапии. Улучшения связанного со здоровьем качества жизни и функционального статуса также сохранялись в течение 2 лет лечения. В результате анализа данных, собранных в течение 2 лет, каких-либо нарушений, связанных с безопасностью, выявлено не было. На неделе 104 у 8 пациентов при рентгеновском обследовании позвоночника наблюдалось прогрессирование заболевания до двухсторонней стадии 2 согласно модифицированным Нью-Йоркским рентгенологическим критериям, что является признаком аксиальной спондилоартропатии.

Исследование 2

В этом многоцентровом открытом исследовании фазы 4 с 3 периодами оценивалось прекращение и возобновление терапии этанерцептом у пациентов с активным нр-АкСпА, у которых был достигнут надлежащий ответ на лечение (неактивное заболевание, определяемое как показатель активности анкилозирующего спондилита (ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), вычисленный по уровню С-реактивного белка (СРБ), менее 1,3) после 24 недель терапии.

209 взрослых пациентов с активным нр-АкСпА (в возрасте от 18 до 49 лет), которых определяли как пациентов, соответствующих критериям классификации аксиального спондилоартрита Международного общества по спондилоартритам (ASAS) (но не соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС), имеющих

признаки заболевания по результатам МРТ (активное воспаление по данным МРТ, позволяющее с высокой степенью вероятности предполагать наличие сакроилеита, связанного с СПА) и/или положительный результат анализа на вчСРБ (определяется как уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) > 3 мг/л) и признаки активности заболевания, определяемые как показатель ASDAS-СРБ $\geq 2,1$ на скрининговом визите, получали в открытом режиме этанерцепт в дозе 50 мг еженедельно, а также стабильную фоновую терапию НПВП в оптимальной переносимой дозе, обеспечивающей противовоспалительное действие, в течение 24 недель в ходе периода 1. Также у пациентов должен был быть недостаточный ответ на лечение двумя или более НПВП либо их непереносимость. На неделе 24 у 119 (57 %) пациентов не было зарегистрировано активности заболевания, и они вступили в период 2 фазы, отмены препарата длительностью 40 недель, в ходе которой они перестали получать этанерцепт, но продолжали получать фоновую терапию НПВП. Основным показателем оценки эффективности было проявление активности заболевания (определяется как показатель ASDAS, вычисленный по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) $\geq 2,1$) в течение 40 недель после прекращения терапии этанерцептом. У пациентов, у которых увеличивалась активность болезни, возобновлялась терапия этанерцептом в дозе 50 мг еженедельно в течение 12 недель (период 3).

В ходе периода 2 доля пациентов, у которых наблюдалось ≥ 1 повышение активности заболевания, увеличилась с 22 % (25/112) на неделе 4 до 67 % (77/115) на неделе 40. В целом, у 75 % (86/115) пациентов возникло обострение в любую временную точку в течение 40 недель после прекращения терапии этанерцептом.

Основной вторичной целью исследования 2 была оценка времени до обострения заболевания после прекращения терапии этанерцептом, а также сравнение времени до обострения заболевания с таковым у пациентов из исследования 1, которые соответствовали требованиям для участия в фазе прекращения терапии исследования 2 и продолжали получать терапию этанерцептом.

Медиана времени до обострения после прекращения терапии этанерцептом составляла 16 недель (95 % ДИ: 13 – 24 недели). У менее чем 25 % пациентов в исследовании 1, у которых не была прекращена терапия препаратом, возникло обострение заболевания в течение периода длительностью 40 недель, аналогичного таковому в периоде 2 исследования 2. Длительность времени до обострения заболевания была статистически значительно меньше у пациентов, у которых была прекращена терапия этанерцептом (исследования 2), чем у пациентов, которые продолжали получать терапию этанерцептом (исследование 1), $p < 0,0001$.

Из 87 пациентов, которые начали участвовать в периоде 3 и у которых была возобновлена терапия этанерцептом в дозе 50 мг еженедельно в течение 12 недель, у 62 % (54/87), заболевание стало неактивным, при этом у 50 % из них заболевание стало неактивным в течение 5 недель (95 % ДИ: 4–8 недель).

Взрослые пациенты с бляшечным псориазом

Энбрел Лио рекомендуется применять у пациентов, как указано в разделе 4.1. Пациенты, которые «не отвечали на лечение» в целевой популяции, характеризуются недостаточным ответом (PASI < 50 или PGA менее чем «хорошо») или усугублением заболевания во время прохождения терапии, а также получавшие соответствующее лечение, по крайней мере, каждым из трех основных видов системных препаратов в течение достаточно длительного периода времени для оценки ответа.

Эффективность этанерцепта по сравнению с другими разновидностями системной терапии у пациентов с умеренным или тяжелым псориазом (реагирующих на другие разновидности системной терапии) не оценивалась в исследованиях, непосредственно сравнивающих этанерцепт с другими видами системной терапии. Вместо этого эффективность и безопасность этанерцепта оценивали в четырех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Первичной конечной точкой

оценки эффективности во всех четырех исследованиях была доля пациентов в каждой группе лечения, которые достигли показателя PASI 75 (т.е., по крайней мере, 75% улучшение индекса распространенности и степени тяжести псориаза относительно исходного уровня) на неделе 12.

Исследование 1 представляло собой исследование фазы 2 у пациентов в возрасте ≥ 18 лет с активным, но клинически стабильным бляшечным псориазом, поражающим $\geq 10\%$ площади поверхности тела. Сто двенадцать (112) пациентов были рандомизированы для получения этанерцепта в дозе 25 мг ($n = 57$) или плацебо ($n = 55$) два раза в неделю в течение 24 недель.

В исследовании 2 оценивали 652 пациентов с хроническим бляшечным псориазом, используя те же самые критерии включения, что и в исследовании 1 с добавлением минимального индекса распространенности и степени тяжести псориаза (PASI), равного 10, при скрининге. Этанерцепт применяли в дозах 25 мг один раз в неделю, 25 мг два раза в неделю или 50 мг два раза в неделю в течение 6 месяцев подряд. В течение первых 12 недель периода терапии в двойном слепом режиме пациенты получали плацебо или одну из трех вышеуказанных доз этанерцепта. После 12 недель терапии пациенты в группе плацебо начинали терапию этанерцептом в слепом режиме (в дозе 25 мг два раза в неделю); пациенты в активных группах лечения продолжали получать лечение до недели 24 в дозе, на которую они были изначально рандомизированы.

В исследовании 3 оценивали 583 пациента и использовались те же самые критерии включения в исследование, как в исследовании 2. В этом исследовании пациенты получали этанерцепт в дозе 25 мг или 50 мг либо плацебо два раза в неделю в течение 12 недель, а затем все пациенты получали этанерцепт в дозе 25 мг два раза в неделю в открытом режиме в течение дополнительных 24 недель.

В исследовании 4 оценивали 142 пациента и использовались аналогичные критерии включения в исследование, как в исследованиях 2 и 3. В этом исследовании пациенты получали этанерцепт в дозе 50 мг или плацебо один раз в неделю в течение 12 недель, а затем все пациенты получали этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю в открытом режиме в течение дополнительных 12 недель.

В исследовании 1 в группе лечения этанерцептом была зарегистрирована значительно большая доля пациентов с ответом PASI 75 на неделе 12 (30%) по сравнению с группой плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На неделе 24 56% пациентов в группе лечения этанерцептом достигли ответа PASI 75 по сравнению с 5% пациентов в группе плацебо. Основные результаты исследований 2, 3 и 4 представлены ниже.

Ответы на лечение у пациентов с псориазом в исследованиях 2, 3 и 4

	Исследование 2				Исследование 3			Исследование 4			
	Плацебо n = 16 6 Нед. 1 2	Этанерцепт				Плацебо n = 19 3 Нед. 1 2	Этанерцепт 50 мг		Плацебо n = 46 Нед. 12	Этанерцепт 50 мг	
25 мг 2 р./нед. n = 16 2		50 мг 2 р./нед. n = 16 2	50 мг 1 р./нед. n = 16 4	50 мг 1 р./нед. n = 16 4	25 мг 2 р./нед. n = 19 6 Нед. 1 2		2 р. /нед. n = 19 6 Нед. . 12	50 мг 1 р./нед. n = 96 2		1 р. /нед. n = 96 90 Нед. д. 2 4 ^a	
Ответ (%)		д. 12	д. 24 ^a	д. 12	д. 24 ^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 ⁶ , без поражений или почти без поражений	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ по сравнению с плацебо

а) В исследованиях 2 и 4 не проводили статистических сравнений с плацебо на неделе 24, поскольку пациенты исходной группы плацебо начали получать этанерцепт в дозе 25 мг 2 р./нед. или 50 мг один раз в неделю с недели 13 по неделю 24.

б) Шкала статической глобальной оценки дерматологом. Без поражений или почти без поражений определяли как 0 или 1 по шкале от 0 до 5.

Среди пациентов с бляшечным псориазом, которые получали этанерцепт, значимые ответы по сравнению с плацебо наблюдались на момент первого визита (2 недели) и поддерживались в течение 24 недель терапии.

В исследовании 2 также был период отмены исследуемого препарата, в течение которого пациенты, которые достигли улучшения по показателю PASI, как минимум, на 50% на неделе 24, прекращали терапию. Пациенты находились под наблюдением без терапии на предмет возобновления симптомов ($PASI \geq 150\%$ исходного уровня) и для определения времени до рецидива заболевания (определялся как утрата, по крайней мере, половины улучшения, достигнутого в период между исходным уровнем и неделей 24). В течение периода отмены препарата симптомы псориаза постепенно возвращались, причем медиана времени до рецидива заболевания составила 3 месяца. Случаев повторного внезапного обострения болезни и серьезных нежелательных явлений, связанных с псориазом, зарегистрировано не было. Были получены некоторые доказательства, свидетельствующие о пользе повторной терапии этанерцептом пациентов, первоначально ответивших на терапию.

В исследовании 3 у большинства пациентов (77%), которые первоначально были рандомизированы для получения препарата в дозе 50 мг два раза в неделю, и доза этанерцепта для которых была снижена на неделе 12 до 25 мг два раза в неделю, сохранялся ответ PASI 75 по неделе 36 включительно. У пациентов, которые получали препарат в дозе 25 мг два раза в неделю в ходе исследования, ответ PASI 75 продолжал улучшаться в течение периода с недели 12 по неделю 36.

В исследовании 4 в группе лечения этанерцептом была зарегистрирована большая доля пациентов с ответом PASI 75 на неделе 12 (38%) по сравнению с группой плацебо (2%) ($p < 0,0001$). У пациентов, которые получали препарат в дозе 50 мг один раз в неделю в ходе всего исследования, эффективность ответов продолжала расти, причем 71% пациентов достиг PASI 75 на неделе 24.

В долгосрочных (до 34 месяцев) открытых исследованиях, в которых этанерцепт применяли без перерыва, клинические ответы были устойчивы, а безопасность была сопоставимой с таковой в более краткосрочных исследованиях.

Анализ данных клинического исследования не выявил каких-либо исходных характеристик заболевания, которые могли бы помочь клиницистам в выборе наиболее подходящего режима дозирования (с перерывом или непрерывного). Следовательно, выбор терапии с перерывом или непрерывной терапии должен оставаться на усмотрение врача и основываться на индивидуальных потребностях пациента.

Антитета к этанерцепту

Антитела к этанерцепту были обнаружены в сыворотке некоторых пациентов, которые получали лечение этанерцептом. Все эти антитела не были нейтрализующими, и, как правило, являлись временным явлением. Корреляция между выработкой антител и клиническим ответом или нежелательными явлениями, по-видимому, отсутствует.

У пациентов, которые получали лечение утвержденными дозами этанерцепта в клинических исследованиях в течение периода до 12 месяцев, суммарная частота выработки антител против этанерцепта составляла приблизительно 6% у пациентов с ревматоидным артритом, 7,5% у пациентов с псориатическим артритом, 2% у пациентов с анкилозирующим спондилитом, 7% у пациентов с псориазом, 9,7% у пациентов с педиатрическим псориазом и 4,8% у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Доля пациентов, у которых выработались антитела к этанерцепту в долгосрочных исследованиях (длительностью до 3,5 лет), как и ожидалось, увеличивается со временем. Тем не менее, в связи с временным характером этого явления, частота выявления антител в каждой точке оценки, как правило, была меньше 7% у пациентов с ревматоидным артритом и пациентов с псориазом.

В долгосрочном исследовании псориаза, в котором пациенты получали препарат в дозе 50 мг два раза в неделю в течение 96 недель, частота выработки антител, наблюдаемая в каждой точке оценки, составляла приблизительно до 9%.

Дети

Пациенты детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

Безопасность и эффективность этанерцепта оценивали в исследовании, которое состояло из двух частей, у 69 детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, которые имели различные типы начала ювенильного идиопатического артрита (полиартрит, пауциартрит и системное начало). В исследование были включены пациенты в возрасте от 4 до 17 лет с умеренным или тяжелым активным полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, трудно поддававшимся лечению, или у которых была непереносимость метотрексата; пациенты продолжали получать стабильную дозу одного нестероидного противовоспалительного препарата и/или преднизона ($< 0,2$ мг/кг/сутки или 10 мг максимум). В части 1 все пациенты получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг (максимум 25 мг на дозу) подкожно два раза в неделю. В части 2 пациенты с клиническим ответом на день 90 были рандомизированы для продолжения получения этанерцепта или начинали получать плацебо в течение четырех месяцев, а затем проходили оценку на обострение заболевания. Ответы измеряли с помощью показателя ACR Pedi 30, который определяется как $\geq 30\%$ -ное улучшение по как минимум трем из шести и $\geq 30\%$ -ное ухудшение по не более чем одному из шести основных критериев оценки ЮРА, включая количество активных суставов, ограничение в движении, глобальную оценку врачом и пациентом/родителями, функциональную оценку и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Обострение заболевания определяли как $\geq 30\%$ -ное ухудшение по трем из шести основных критериев оценки ЮРА и $\geq 30\%$ -ное улучшение по не более чем одному из шести основных критериев оценки ЮРА и минимум двум активным суставам.

В части 1 исследования 51 из 69 (74%) пациентов продемонстрировал клинический ответ и был включен в часть 2. В части 2 исследования у 6 из 25 (24%) пациентов, продолжавших получать этанерцепт, было зарегистрировано обострение заболевания по сравнению с 20 из 26 (77%) пациентов, получавших плацебо ($p=0,007$). С начала части 2 исследования медиана времени до обострения составляла ≥ 116 дней для пациентов, которые получали этанерцепт, и 28 дней для пациентов, которые получали плацебо. Из пациентов, которые продемонстрировали клинический ответ через 90 дней и были включены во 2-ю часть исследования, некоторые и далее получали этанерцепт и продолжали демонстрировать улучшение в течение периода с месяца 3 по месяц 7, в то время как пациенты, получавшие плацебо, не демонстрировали улучшения.

В открытом расширенном исследовании безопасности 58 пациентов детского возраста из вышеупомянутого исследования (в возрасте от 4 лет на момент включения) продолжили получать этанерцепт в течение периода до 10 лет. Показатели частоты серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций не увеличивались при долгосрочном воздействии.

Долгосрочную безопасность монотерапии этанерцептом (n=103), этанерцептом и метотрексатом (n=294) или монотерапии метотрексатом (n=197) оценивали в течение периода до 3 лет в реестре из 594 детей в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом, 39 из которых были в возрасте от 2 до 3 лет. В целом, инфекции чаще регистрировались у пациентов, получавших лечение этанерцептом, по сравнению с монотерапией метотрексатом (3,8% по сравнению с 2%), причем инфекции, связанные с применением этанерцепта, имели более тяжелый характер.

В другом открытом исследовании с одной группой (n = 127) из 60 пациентов с распространенным олигоартритом (РО) (15 пациентов в возрасте от 2 до 4 лет, 23 пациента в возрасте от 5 до 11 лет и 22 пациента в возрасте от 12 до 17 лет), 38 пациентов с энтезитным артритом (в возрасте от 12 до 17 лет) и 29 пациентов с псориатическим артритом (в возрасте от 12 до 17 лет) получали лечение этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг (не более максимальной разовой дозы 50 мг) раз в неделю в течении 12 недель. При каждом из подтипов ЮИА большинство пациентов отвечали критериям АКР 30 для детей и демонстрировали клиническое улучшение по вторичным конечным точкам, как например, количество болезненных при пальпации суставов и общая оценка врача. Профиль безопасности соответствовал профилю безопасности в других исследованиях пациентов с ЮИА.

Из 127 пациентов из исходного исследования 109 пациентов участвовали в открытом расширенном исследовании, и их наблюдали в течение 8 лет. В конце этого расширенного исследования 84/109 (77 %) пациентов завершили участие в исследовании, 27 (25 %) пациентов получали активную терапию этанерцептом, у 7 (6 %) пациентов было отменено лечение по причине низкой активности или отсутствия активности заболевания, 5 (5 %) пациентов возобновили терапию этанерцептом после его предыдущей отмены, 45 (41 %) пациентов прекратили лечение этанерцептом (но оставались под наблюдением) и 25/109 (23 %) пациентов были полностью исключены из исследования. Улучшение клинического статуса, которое было достигнуто в исходном исследовании, в целом сохранялось для всех конечных точек оценки эффективности в ходе всего периода последующего наблюдения. Пациенты, которые принимали этанерцепт, могли перейти в необязательный период отмены терапии с ее последующим возобновлением один раз во время расширенного исследования по решению исследователя на основании клинического ответа. Тридцать пациентов перешли в период отмены препарата. У 17 пациентов было зарегистрировано обострение заболевания (определялось как $\geq 30\%$ -ное ухудшение по как минимум 3 из 6 компонентов ACR Pedi с $\geq 30\%$ -ным улучшением по не более чем 1 из оставшихся 6 компонентов, включая по меньшей мере 2 активных сустава), при этом медиана времени до прогрессирования заболевания после отмены этанерцепта составляла 190 дней. У 13 пациентов лечение было возобновлено, и расчетная медиана времени до возобновления терапии после ее отмены составила 274 дня. В связи с небольшим количеством точек сбора данных эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Профиль безопасности соответствовал профилю безопасности в исходном исследовании.

Исследования у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом для оценки влияния продолжительной терапии этанерцептом у пациентов, у которых не наблюдалось ответа в течение 3 месяцев после начала терапии этанерцептом, не проводились. Кроме того,

исследования по оценке снижения рекомендуемой дозы этанерцепта после его длительного применения у пациентов с ЮИА не проводились.

Пациенты детского возраста с бляшечным псориазом

Эффективность этанерцепта оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 211 пациентов детского возраста от 4 до 17 лет с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом (что определяли по баллу sPGA ≥ 3 , включая $\geq 10\%$ ППТ и PASI ≥ 12). Подходящие пациенты имели в анамнезе запись о прохождении фототерапии или системной терапии, или недостаточно отвечали на воздействие местной терапии.

Пациенты получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг (до 50 мг) или плацебо один раз в неделю в течение 12 недель. На неделе 12 среди большего количества пациентов, рандомизированных для получения этанерцепта, наблюдались положительные ответы в отношении эффективности (например, PASI 75), чем среди рандомизированных для получения плацебо.

Исходы бляшечного псориаза у детей после 12 недель лечения

	Этанерцепт 0,8 мг/кг один раз в неделю (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA «без поражений» или «минимальные поражения», n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13%)

Сокращение: sPGA — статическая глобальная оценка врача.

а) $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо.

После 12-недельного двойного слепого периода лечения все пациенты получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг (до 50 мг) один раз в неделю в течение дополнительных 24 недель. Ответы, наблюдаемые в течение открытого периода, были аналогичными наблюдаемым в течение двойного слепого периода.

В течение рандомизированного периода отмены у значительно большего количества пациентов, повторно рандомизированных для получения плацебо, был зарегистрирован рецидив заболевания (утрата ответа PASI 75) в сравнении с пациентами, повторно рандомизированными в группу лечения этанерцептом. С продолжением терапии ответы сохранялись в течение периода до 48 недель.

Безопасность и эффективность долгосрочного применения этанерцепта в дозе 0,8 мг/кг (до 50 мг) один раз в неделю оценивали в открытом продолжении клинического исследования у 181 пациента детского возраста с бляшечным псориазом в течение периода до 2 лет, которое состоялось после 48-недельного исследования, описанного выше. Опыт длительного применения этанерцепта был, как правило, сопоставим с таковым, полученным в первоначальном 48-недельном исследовании, и не выявил каких-либо новых сведений по безопасности.

5.2 Фармакокинетические свойства

Содержание этанерцепта в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ELISA), который может обнаруживать как вступающие в реакцию продукты распада, так и исходное соединение.

Абсорбция

Этанерцепт медленно абсорбируется из места подкожной инъекции, достигая максимальной концентрации приблизительно через 48 часов после однократной дозы препарата. Абсолютная биодоступность составляет 76%. При введении дозы этанерцепта

дважды в неделю достигаются в два раза более высокие равновесные концентрации, чем те, что наблюдаются после однократной дозы. После однократного подкожного введения 25 мг этанерцепта средняя максимальная концентрация в плазме была $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) - $235 \pm 96,6$ мкг·час/мл.

При введении препарата пациентам с ревматоидным артритом (РА) в дозах по 50 мг 1 раз в неделю ($n = 21$) и по 25 мг 2 раза в неделю ($n = 16$), медианные показатели в равновесном состоянии C_{max} составляли 2,4 мг/л против 2,6 мг/л, C_{min} составляли 1,2 мг/л против 1,4 мг/л; частичные AUC составили 297 мг·ч/л и 316 мг·ч/л, соответственно.

В открытом, перекрестном исследовании с однократным введением препарата при двух режимах введения этанерцепта у здоровых добровольцев в дозе 50 мг/мл однократно и 25 мг/мл двукратно было установлено, что оба режима введения этанерцепта биоэквивалентны.

При популяционном анализе фармакокинетики пациентов с анкилозирующим спондилитом получавшим препарат по 50 мг 1 раз в неделю ($N = 154$) и по 25 мг 2 раза в неделю ($N = 148$), значения AUC в равновесном состоянии составили 466 мкг·ч/мл и 474 мкг·ч/мл, соответственно.

Распределение

Зависимость концентрации этанерцепта от времени описывается биэкспоненциальной кривой. Центральный объем распределения этанерцепта составляет 7,6 л, в то время как объем распределения в равновесном состоянии составляет 10,4 л.

Элиминация

Этанерцепт медленно выводится из организма. Период полувыведения длительный и составляет приблизительно 70 часов. Клиренс активного вещества составляет приблизительно 0,066 л/ч у пациентов с ревматоидным артритом, что несколько ниже, чем у здоровых добровольцев (0,11 л/ч). Фармакокинетика этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом является аналогичной.

Явное различие в фармакокинетики между мужчинами и женщинами отсутствует.

Линейность

Зависимость фармакокинетических показателей от дозы формально не изучалась, однако видимого насыщения клиренса в указанном диапазоне доз не наблюдалось.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Хотя после введения радиоактивно меченного этанерцепта пациентам и добровольцам элиминация радиоактивности осуществляется с мочой, повышенных концентраций этанерцепта у пациентов с острой почечной недостаточностью не наблюдалось. При наличии нарушения функции почек коррекции дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени

Повышенных концентраций этанерцепта у пациентов с острым нарушением функции печени не наблюдалось. При наличии нарушения функции печени коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Влияние пожилого возраста изучали с помощью популяционного фармакокинетического анализа концентраций этанерцепта в сыворотке крови. Значения клиренса и объема распределения этанерцепта в группе пациентов от 65 до 87 лет были сходны с таковыми у пациентов моложе 65 лет.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В исследовании применения этанерцепта у пациентов с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита 69 пациентам (в возрасте от 4 до 17 лет) вводили этанерцепт в дозе 0,4 мг два раза в неделю в течение трех месяцев. Профили концентраций в сыворотке крови были аналогичны таковым у взрослых пациентов с

ревматоидным артритом. У детей младшего возраста (в возрасте 4 года) наблюдался сниженный клиренс (который повышался при нормализации массы тела) по сравнению с детьми старшего возраста (12 лет) и взрослыми. Моделирование дозирования позволяет предположить, что у детей старшего возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов уровень этанерцепта в сыворотке крови примерно одинаков, а у детей младшего возраста он существенно ниже.

Пациенты детского возраста с бляшечным псориазом

Детям с бляшечным псориазом (в возрасте от 4 до 17 лет) вводили этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг (до максимальной дозы 50 мг в неделю) один раз в неделю в течение 48 недель. Средние минимальные равновесные концентрации препарата в сыворотке крови на 12, 24 и 48 неделе колебались в диапазоне от 1,6 до 2,1 мкг/мл. Средние концентрации этанерцепта у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом были аналогичными концентрациям, которые наблюдали у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, получавших этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг два раза в неделю до максимальной дозы 50 мг один раз в неделю и аналогичными таковым у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, которые получали лечение этанерцептом в дозе 25 мг два раза в неделю.

5.3 Данные доклинической безопасности

В токсикологических исследованиях с использованием этанерцепта дозолимитирующей токсичности или токсического действия на органы-мишени обнаружено не было. Этанерцепт был признан негенотоксичным на основании результатов серии исследований *in vitro* и *in vivo*. Исследования канцерогенности, стандартную оценку влияния на фертильность и оценку постнатальной токсичности этанерцепта не проводили по причине выработки нейтрализующих антител у грызунов. Этанерцепт не вызывал летальности или заметных признаков токсичности у мышей или крыс после однократного подкожного введения в дозе 2000 мг/кг или однократного внутривенного введения в дозе 1000 мг/кг. Этанерцепт не оказывал дозолимитирующего токсического воздействия или токсического воздействия на органы-мишени у яванских макаков после подкожного введения два раза в неделю в течение 4 или 26 недель подряд в дозе (15 мг/кг), которое приводило к концентрациям препарата в сыворотке крови, определяемым по значениям AUC, более чем в 27 раз выше таковых у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе 25 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Сахароза

Трометамол

Трометамина гидрохлорид

Растворитель

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости нельзя смешивать этот лекарственный препарат с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

Препарат - 3 года.

Растворитель - 3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Препарат хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Растворитель допускается хранить при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают во флаконы из прозрачного бесцветного стекла типа I по ЕФ*, укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатые алюминиевыми уплотнительными кольцами цветом в соответствии с дисками полипропилена крышечек типа «flip-off».

По 1 мл растворителя помещают в одноразовый предварительно наполненный шприц из прозрачного бесцветного стекла типа I по ЕФ*, с винтовым соединением типа Луэр, который состоит из силиконизированного цилиндра из боросиликатного стекла, силиконизированной пробки из бромбутиловой резины (ЕФ*) и колпачка шприца с контролем первого вскрытия (OVS).

По 2 флакона, 2 шприца, 2 безыгольных устройства для выполнения растворения (адаптер для флакона), 2 иглы для инъекций калибра #27 и 4 спиртовые салфетки помещают в пластиковую упаковку, запечатанную вошеной бумагой.

По 2 пластиковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед применением Энбрел Лио следует восстанавливать 1 мл водой для инъекций и вводить подкожно. Энбрел Лио не содержит антибактериальных консервантов, поэтому растворы, приготовленные водой для инъекций, следует вводить как можно скорее и в течение 6 часов после восстановления. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого или палево-коричневого цвета, и не содержать комков, хлопьев или видимых частиц. Во флаконе может остаться белая пена — это нормально. Энбрел Лио не следует использовать, если весь порошок во флаконе не растворился в течение 10 минут. В этом случае следует начинать заново и использовать другой флакон препарата.

Подробные инструкции по приготовлению и введению препарата Энбрел Лио после восстановления приводятся в *приложении 1 к Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)*.

Использованный лекарственный препарат или отходы материалов следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017-5755 США

Тел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г.Алматы, 050000, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№021440

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 июня 2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 19 июня 2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>