

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энбрел, 25 мг, лиофилизат и растворитель для приготовления раствора для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этанерцепт.

Этанерцепт представляет собой Fc гибридный белок p75 рецептора фактора некроза опухоли человека, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе экспрессии млекопитающих в яичниках китайского хомячка (СНО).

Каждый флакон содержит 25 мг этанерцепта.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат и растворитель для приготовления раствора для подкожного введения.

Ллиофилизат - белый ллиофилизированный порошок или белая пористая масса.

Растворитель - прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор – от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Энбрел показан к применению по следующим показаниям:

Ревматоидный артрит

Препарат Энбрел в комбинации с метотрексатом 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 (БМБПП), включая метотрексат (при отсутствии противопоказаний), был недостаточным.

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

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

Было показано, что препарат Энбрел в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом, по данным рентгенографии, снижает скорость прогрессирования повреждения суставов и улучшает функциональный статус.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)

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 подростков с 12-летнего возраста, 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.

Псориатический артрит

Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых при недостаточном ответе на предшествующую терапию БМБПРП. Было показано, что препарат Энбрел улучшает функциональный статус и, по данным рентгенографии, снижает скорость прогрессирования поражения периферических суставов у пациентов с полиартикулярными подтипами заболевания с симметричным поражением суставов.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит (АС)

Лечение взрослых пациентов 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 С-реактивного белка (СРБ) и/или данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), у которых нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказались недостаточно эффективными.

Бляшечный псориаз

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

Детский бляшечный псориаз

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Энбрел 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, следует выдать Памятку для пациента.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза препарата Энбрел составляет 25 мг два раза в неделю. Было показано, что применение препарата в дозе 50 мг один раз в неделю в качестве альтернативы является безопасным и эффективным (см. раздел 5.1).

Псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и аксиальный спондилоартрит без рентгенологических изменений

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

Для всех перечисленных выше 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 тщательно пересмотреть целесообразность продолжения терапии.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата Энбрел оставляет 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, при необходимости, в дозе 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю. Препарат Энбрел 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, 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

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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

Ювенильный идиопатический артрит

Рекомендуемая доза препарата составляет 0,4 мг/кг (не более 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 (не более 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 терапии.

Флакон с 10 мг препарата может быть более подходящим для применения у детей с ЮИА с массой тела до 25 кг.

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 лет и старше при применении в дозе 0,8 мг/кг подкожно каждую неделю (см. раздел 5.1).

Как правило, препарат Энбрел 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 (не более максимальной разовой дозы 50 мг) один раз в неделю в течение 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 показано возобновить, продолжительность лечения следует определять на основании рекомендаций, указанных выше. Доза препарата должна составлять 0,8 мг/кг (не более максимальной разовой дозы 50 мг) один раз в неделю.

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

Способ применения

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

Подробные инструкции по приготовлению и введению препарата Энбрел после восстановления приводятся в листке-вкладыше в разделе 7 «Инструкции по применению». Подробные инструкции по непреднамеренному дозированию или изменению расписания, включая пропущенные дозы, приведены в разделе 3 листка-вкладыша.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сепсис или риск развития сепсиса.
- Активная инфекция, включая хронические и местные 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, 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 препарата Энбрел (см. раздел 4.8). Эти инфекции были вызваны бактериями, микобактериями, грибами, вирусами и паразитами (включая простейших). 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. Применение препарата Энбрел должно быть прекращено, если у пациента развивается серьезная инфекция. Безопасность и эффективность применения препарата Энбрел у пациентов с хроническими инфекциями не оценивали. Врачи должны проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Энбрел у пациентов с анамнезом рецидивирующих или хронических инфекций или с основными заболеваниями, которые могут предрасполагать к инфекции, такими как тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет.

Туберкулез

Сообщалось о случаях активного туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез внелегочной локализации, у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел.

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

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.

Реактивация вируса 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 вируса гепатита В у пациентов с положительным результатом теста на антитела к HBc, но отрицательным результатом теста на антиген HBsAg. Перед назначением терапии препаратом Энбрел 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 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 и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

Обострение гепатита С

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

Сопутствующее лечение анакинрой

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

Сопутствующее лечение абатацептом

В клинических исследованиях одновременное применение абатацепта и препарата Энбрел приводило к повышению частоты серьезных нежелательных реакций. 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 препарата Энбрел. 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 и начать соответствующее лечение.

Резиновый защитный колпачок (элемент укупорки) шприца с растворителем содержит латекс (сухой натуральный каучук), который может вызвать реакции гиперчувствительности при осуществлении с ним манипуляций или при введении препарата Энбрел у лиц с известной или предполагаемой чувствительностью к латексу.

Иммуносупрессия

Существует возможность поражения защитных сил организма против инфекций и злокачественных новообразований при применении антагонистов ФНО, включая препарат Энбрел, поскольку ФНО опосредует воспаление и модулирует клеточный иммунный ответ. В исследовании у 49 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение препаратом Энбрел, 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 значимым уровнем воздействия вируса ветряной оспы следует временно приостановить терапию препаратом Энбрел и рассмотреть вопрос профилактического лечения иммуноглобулином против ветряной оспы.

Оценка безопасности и эффективности применения препарата Энбрел 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 имеющейся информации, нельзя исключать возможный риск развития лимфом, лейкоз 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 препарат Энбрел, 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 препарат Энбрел. В ходе пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы очень редкие случаи карциномы Меркеля у пациентов, получавших препарат Энбрел. Пациентам, особенно пациентам с факторами риска возникновения рака кожи, рекомендуется проведение периодического обследования кожи.

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

Вакцинация

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

Образование аутоантител

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

Гематологические реакции

У пациентов, получавших препарат Энбрел, были зарегистрированы редкие случаи панцитопении и очень редкие случаи апластической анемии, некоторые с летальным исходом. При лечении препаратом Энбрел 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 препаратом Энбрел 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, препарат Энбрел следует отменить.

Неврологические нарушения

Были зарегистрированы редкие случаи демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел (см. раздел 4.8). Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи периферических демиелинизирующих полинейропатий (включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную двигательную нейропатию). Несмотря на то, что клинические исследования по оценке терапии препаратом Энбрел 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 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 комбинация препарата Энбрел и метотрексата не привела к неожиданным результатам в отношении безопасности, а профиль безопасности препарата Энбрел при применении в комбинации с метотрексатом был аналогичным профилям, установленным при применении препарата Энбрел и метотрексата в форме монотерапии. Долгосрочные исследования по оценке безопасности комбинированного применения препаратов продолжаются. Долгосрочная безопасность препарата Энбрел при применении в комбинации с другими БМБПП не была установлена.

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

Хроническая сердечная недостаточность (Застойная сердечная недостаточность)

Врачам следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Во время пострегистрационного периода были зафиксированы случаи обострения ХСН у пациентов, получавших препарат Энбрел,

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 препаратом Энбрел.

Алкогольный гепатит

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы, включавшем 48 госпитализированных пациентов, получавших препарат Энбрел или плацебо по поводу алкогольного гепатита средней или тяжелой степени, эффективность препарата Энбрел подтверждена не была, а уровень смертности через 6 месяцев у пациентов, получавших препарат Энбрел, был значительно выше. Таким образом, препарат Энбрел не следует применять у пациентов для лечения алкогольного гепатита. Врачам следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел 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) препарат Энбрел, не подтвердило клиническую эффективность препарата Энбрел в лечении гранулематоза Вегенера. Частота развития различного типа злокачественных опухолей внекожной локализации была значительно выше в группе пациентов, получавших препарат Энбрел, по сравнению с контрольной группой. Препарат Энбрел не рекомендуется применять для лечения гранулематоза Вегенера.

Гипогликемия у пациентов, проходивших лечение по поводу сахарного диабета

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

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

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях фазы 3 при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите в целом не наблюдалось отличий в нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях и серьезных инфекциях у пациентов в возрасте 65 лет или старше, которые получали препарат Энбрел, по сравнению с более

молодыми пациентами. Однако следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, и в особенности уделять внимание случаям возникновения инфекций.

Дети

Вакцинация

До начала терапии препаратом Энбрел 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. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сопутствующее лечение анакинрой

У взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел и анакинрой, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций в сравнении с пациентами, получавшими лечение препаратом Энбрел 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 препарат Энбрел и анакинру, наблюдалась более высокая частота серьезных инфекций (7 %) и нейтропении, чем у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел (см. разделы 4.4 и 4.8). Комбинированное применение препарата Энбрел и анакинры не продемонстрировало увеличения клинической пользы и поэтому не рекомендуется.

Сопутствующее лечение абатацептом

В клинических исследованиях одновременное применение абатацепта и препарата Энбрел приводило к повышению частоты серьезных нежелательных реакций. 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 препарат Энбрел, у пациентов комбинированного применения препаратов наблюдалось статистически значимое снижение среднего количества лейкоцитов по сравнению с пациентами, получавшими лечение препаратом Энбрел или сульфасалазином в виде монотерапии. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. Врачи должны соблюдать осторожность, рассматривая возможность комбинированной терапии сульфасалазином.

Отсутствие взаимодействий

В клинических исследованиях не наблюдалось взаимодействий при одновременном применении препарата Энбрел 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 препарата Энбрел с метотрексатом, дигоксином и

варфаринном клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать соответствующий способ контрацепции во избежание наступления беременности в течение терапии препаратом Энбрел и в течение трех недель после ее прекращения.

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 абортов, мертворождений или незначительных пороков развития отмечено не было. В другом наблюдательном международном 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 небιологическим препаратам ($n = 3497$), не наблюдалось увеличения риска серьезных врожденных пороков развития (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). Данное исследование также не выявило повышенного риска появления незначительных врожденных пороков развития, преждевременных родов, мертворождения или инфекций в первый год жизни у детей, рожденных от женщин, подвергшихся воздействию этанерцепта во время беременности. Препарат Энбрел 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 16 недель после получения матерью последней дозы препарата Энбрел обычно не рекомендуется.

Лактация

У лактирующих крыс после подкожного введения этанерцепт выделялся в молоко и определялся в сыворотке детенышей. Ограниченная информация из опубликованной литературы указывает на то, что этанерцепт обнаруживается в небольших количествах в грудном молоке. Применение этанерцепта во время грудного вскармливания можно рассматривать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Хотя ожидается, что системное воздействие у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, будет низким, поскольку этанерцепт в значительной степени расщепляется

в желудочно-кишечном тракте, данные о системном воздействии у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, ограничены. Таким образом, введение живых вакцин (например, БЦЖ) ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, когда мать получает этанерцепт, можно рассмотреть через 16 недель после прекращения грудного вскармливания (или раньше, если уровни этанерцепта в сыворотке крови ребенка не определяются).

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 работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотечение в месте прокола), инфекции (такие как инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекции мочевого пузыря и инфекции кожи), головная боль, аллергические реакции, образование аутоиммунных антител, зуд и повышение температуры.

При применении препарата Энбрел были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как препарат Энбрел, отрицательно влияют на иммунную систему, и их применение может отрицательно повлиять на защитные свойства организма от инфекций и злокачественных новообразований. Серьезные инфекции поражают менее 1 из 100 пациентов, получающих лечение препаратом Энбрел. Отчеты включали сообщения о летальных и угрожающих жизни инфекциях и сепсисе. Были также зарегистрированы случаи различных злокачественных новообразований при применении препарата Энбрел, включая рак молочной железы, легкого, кожи и лимфатических узлов (лимфома).

Были также зарегистрированы случаи серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций. К таковым относятся редкие сообщения о панцитопении и очень редкие сообщения об апластической анемии. При применении препарата Энбрел центральные и периферические демиелинизирующие заболевания наблюдались редко и очень редко соответственно. Регистрировались редкие случаи волчанки, патологических состояний, связанных с волчанкой, и васкулита.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующий список нежелательных реакций основан на опыте применения препарата у взрослых пациентов в клинических исследованиях и на опыте пострегистрационного применения препарата.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$),
 очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить
 невозможно):

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии	Инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*		Серьезные инфекции (включая пневмонию, панникулит, 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 новообразования (включая кисты и полипы)			Немеланомные злокачественные опухоли кожи* (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 синдром (синдром активации макрофагов)*
Нарушения со стороны		Аллергические реакции	Васкулит (включая васкулит	Серьезные аллергические/анафилактические		Усугубление симптомов

иммунной системы		(см. раздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител*	образование антинейтрофильных цитоплазматических антител)	реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз		дерматомиозита
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Явления, связанные с демиелинизацией ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местных демиелинизирующих заболеваниях, таких как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел 4.4), периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную моторную нейропатию (см. раздел 4.4), судорожный приступ		
Нарушения со стороны			Увеит, склерит			

органа зрения						
Нарушения со стороны сердца			Усугубление симптомов 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				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*		
Желудочно-кишечные нарушения			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	Ангиневротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения), обострение, а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница,	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая гиперчувствительности), или многоформная эритема, эритема, также лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	

			псориазоподобная сыпь			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				Кожная форма системной красной волчанки, подострая форма системной красной волчанки, волчаночноподобный синдром		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломерулонефрит		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*	Пирексия				

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

Сто двадцать девять (129) новых злокачественных новообразований различных видов наблюдались у 4114 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение препаратом Энбрел в ходе клинических исследований продолжительностью до 6 лет, включая 231 пациента, в течение 2 лет получавших лечение препаратом Энбрел в комбинации с метотрексатом в исследовании с активным контролем. Полученные в этих клинических исследованиях значения частоты и заболеваемости соответствовали значениям, ожидаемым для исследуемой популяции. В клинических исследованиях продолжительностью до 2 лет с участием 240 пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат Энбрел было зарегистрировано всего 2 случая развития злокачественных новообразований. В клинических исследованиях, с участием 351 пациента с анкилозирующим спондилитом, продолжительность которых превышала 2 года, было зарегистрировано 6 случаев злокачественных новообразований у пациентов, получавших препарат Энбрел. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшечным псориазом, получавших препарат Энбрел в двойных слепых и открытых исследованиях

продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланомного рака кожи.

В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и псориаза, было зарегистрировано 18 случаев развития лимфомы.

В период пострегистрационного наблюдения также сообщалось о развитии злокачественных новообразований различных видов (включая рак молочной железы и легких, а также лимфому) (см. раздел 4.4).

Реакции в месте введения препарата

У пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших препарат Энбрел, отмечалась значительно более высокая частота развития реакций в месте введения препарата по сравнению с группой плацебо (36 % по сравнению с 9 %). Реакции в месте введения препарата, как правило, развивались в первый месяц применения. Средняя продолжительность реакций составляла приблизительно от 3 до 5 дней. В большинстве случаев лечение, в связи с развитием реакций в месте введения препарата, в группах, применявших препарат Энбрел, не проводилось. Большинство пациентов, которым назначали лечение по данному поводу, получали средства для наружного применения, такие как кортикостероиды, или антигистаминные препараты внутрь. Кроме того, у некоторых пациентов отмечалось повторное развитие реакций в месте введения препарата, характеризующееся одновременным развитием реакций как в месте последней инъекции, так и в местах предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили временный характер и при лечении повторно не развивались.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с бляшечным псориазом в течение первых 12 недель лечения примерно у 13,6 % пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел, развивались реакции в месте введения препарата по сравнению с 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

Серьезные инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях повышение частоты серьезных инфекций (летальных, угрожающих жизни, требующих госпитализацию или внутривенное применение антибиотиков) не наблюдалось. Серьезные инфекции, включая абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожно-жировой клетчатки, холецистит, диарею, дивертикулит, эндокардит (подозреваемый), гастроэнтерит, гепатит В, herpes zoster, язву нижней конечности, инфекцию ротовой полости, остеомиелит, отит, перитонит, пневмонию, пиелонефрит, сепсис, септический артрит, синусит, инфекцию кожных покровов, язву кожных покровов, инфекцию мочевыводящих путей, васкулит и раневую инфекцию, были зарегистрированы у 6,3 % пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение препаратом Энбрел до 48 месяцев. В 2-х летнем исследовании с активным контролем, в течение которого пациенты получали монотерапию препаратом Энбрел, монотерапию метотрексатом или препаратом Энбрел в комбинации с метотрексатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел в комбинации с метотрексатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с бляшечным псориазом, получавших препарат Энбрел и плацебо. Серьезные инфекции, развивающиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел, 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 псориазического артрита была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония) у 1 пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и летальных инфекций при применении препарата Энбрел, которые были вызваны бактериями, микобактериями (включая туберкулез), вирусами и грибами. В некоторых случаях инфекции развивались в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Энбрел у пациентов, имеющих помимо ревматоидного артрита предрасполагающие основные заболевания (например, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, с активными или хроническими инфекциями в анамнезе) (см. раздел 4.4). Лечение препаратом Энбрел может повышать смертность у пациентов с подтвержденным сепсисом.

При лечении препаратом Энбрел отмечалось развитие оппортунистических инфекций, включая инвазивную грибковую, паразитарную (в том числе вызванную простейшими), вирусную (в том числе *herpes zoster*), бактериальную (в том числе вызванную листериями и легионеллами), а также атипичную микобактериальную инфекцию. В объединенных данных клинических исследований общая частота оппортунистических инфекций у 15 402 пациентов, получавших этанерцепт, составляла 0,09 %. Частота явлений с поправкой на воздействие препарата составляла 0,06 явлений на 100 пациенто-лет. В период пострегистрационного применения препарата приблизительно половина всех клинических случаев оппортунистических инфекций во всем мире была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Чаще всего регистрировались инвазивные грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Более половины летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями было обусловлено инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустановленной этиологии и аспергиллезом (см. раздел 4.4).

Выработка аутоантител

У взрослых пациентов с целью обнаружения аутоантител проводился анализ образцов сыворотки крови, взятых в разные временные точки. Среди пациентов с ревматоидным артритом, у которых проводилось определение антинуклеарных антител (АНА), доля пациентов, у которых впервые был получен положительный результат теста на антинуклеарные антитела ($\geq 1:40$), была выше у пациентов, получавших этанерцепт (11 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5 %). Доля пациентов, у которых впервые отмечалась выработка антител к двухспиральной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15 % пациентов, получавших этанерцепт по сравнению с 4 % пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших этанерцепт, у которых отмечалась выработка антикардиолипиновых антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения этанерцептом на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно.

У пациентов, включая пациентов с положительным ревматоидным фактором, были зарегистрированы редкие случаи образования других аутоантител в сочетании с волчаночноподобным синдромом или сыпью, которые по данным клинического обследования и биопсии совместимы с подострой кожной формой красной волчанки или дискоидной формой красной волчанки.

Панцитопения и апластическая анемия

В период пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.4).

Интерстициальные заболевания легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота возникновения нежелательных явлений в виде интерстициальных заболеваний легких у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,06 % (категория частоты «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота возникновения нежелательных явлений в виде интерстициальных заболеваний легких составляла 0,47 % (категория частоты «нечасто»). В постмаркетинговых исследованиях сообщались случаи проявления интерстициальных заболеваний легких (включая пневмонит и фиброз легкого), некоторые из которых были со смертельным исходом.

Сопутствующая терапия анакинрой

В исследованиях, в которых взрослые пациенты получали сопутствующее лечение препаратом Энбрел и анакинрой, наблюдалась более высокая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с применением препарата Энбрел в виде монотерапии, и у 2 % пациентов (3/139) развивалась нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мм³). Во время нейтропении у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы 4.4 и 4.5).

Повышение уровня печеночных ферментов

В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота возникновения нежелательных явлений в виде повышения уровней печеночных ферментов у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,54 % (категория частоты «нечасто»). В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота возникновения нежелательных явлений в виде повышения уровней печеночных ферментов составляла 4,18 % (категория частоты «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота возникновения нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,02 % (категория частоты «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота возникновения нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита составляла 0,24 % (категория частоты «нечасто»).

Дети

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В целом частота и виды нежелательных явлений у детей были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов. Отличия от взрослых и другие характерные особенности описаны ниже.

Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у детей с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 18 лет, были легкой и умеренной степени выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди амбулаторных пациентов. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с 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 послеоперационных ран.

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 препаратом Энбрел 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 частота нежелательных явлений у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом были аналогичными таковым в исследованиях применения препарата Энбрел у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, причем большинство были легкой степени тяжести. Несколько нежелательных явлений регистрировались чаще у 69 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали препарат Энбрел 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-лет), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-лет), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-лет) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-год).

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

Нежелательные реакции 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 реакции были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://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 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 (ФНО) является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Повышение уровня ФНО также обнаружено в синовиальных оболочках и псориатических бляшках у пациентов с псориатическим артритом, а также в сыворотке крови и синовиальной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом. При бляшечном псориазе инфильтрация воспалительными клетками, в том числе Т-клетками, обуславливает повышенные уровни ФНО в псориатических бляшках в сравнении с непораженными участками кожи. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. ФНО и лимфотоксин являются провоспалительными цитокинами, которые связываются с двумя различными рецепторами фактора некроза опухоли (ФНОР) на клеточной поверхности: 55 кДа (p55) и 75 кДа (p75). Оба ФНОР естественным образом существуют в организме в связанной с мембраной и растворимой формах. Растворимые ФНОР регулируют биологическую активность ФНО.

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

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 провоспалительных молекул, которые контролируются ФНО. Предполагается, что механизм действия этанерцепта заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО с ФНОР на поверхности клеток, препятствующем возникновению клеточного иммунного ответа, опосредованного ФНО, что способствует биологической инактивации ФНО в организме. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, молекулы адгезии или протеиназы), которые могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО.

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 псориатическим артритом, 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 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 исследования были выражены в процентном улучшении ревматоидного артрита с использованием критериев ответа Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (АКР)).

Ответы по критериям АКР 20 и 50 были выше у пациентов, получавших лечение этанерцептом, через 3 и 6 месяцев, чем у пациентов, получавших плацебо (АКР 20: 62 % и 59 % для этанерцепта, 23 % и 11 % для плацебо через 3 и 6 месяцев соответственно; АКР 50: 41 % и 40 % 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 ответов по критериям АКР 20 и 50).

Приблизительно 15 % пациентов, которые получали этанерцепт, достигли 70%-ного ответа по критериям АКР на 3-й и 6-й месяцы по сравнению с менее чем 5 % пациентов в группе

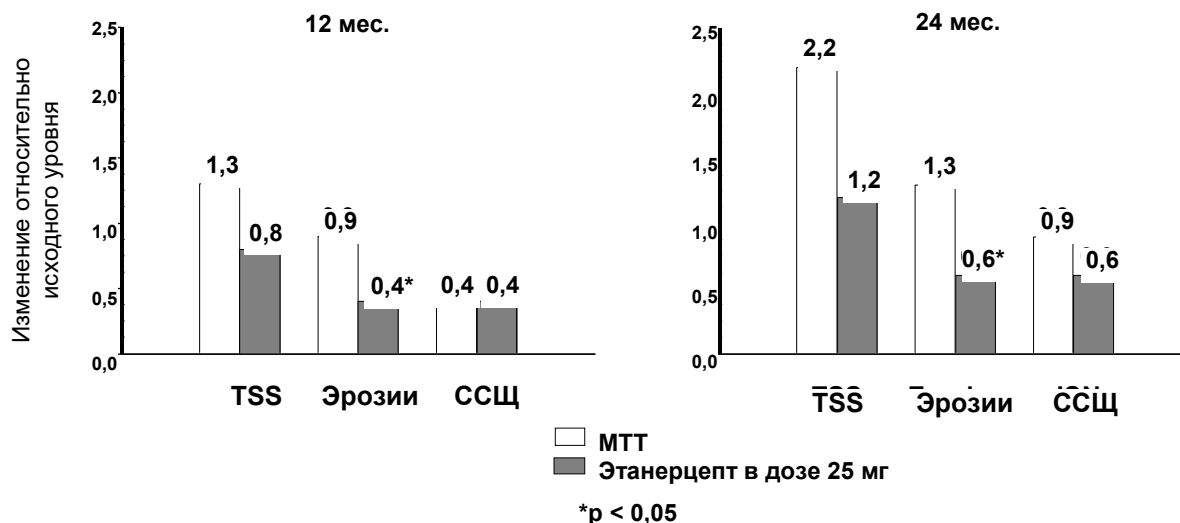
плацебо. У пациентов, получавших этанерцепт, клинический ответ, как правило, проявлялся через 1–2 недели после начала терапии и практически всегда возникал через 3 месяца. Наблюдалась зависимость эффекта от дозы; результаты, полученные при применении препарата в дозе 10 мг, были промежуточными между плацебо и дозой в 25 мг. Этанерцепт значительно превосходил плацебо во всех компонентах критериев АКР, так же, как и других показателях активности ревматоидного артрита, не включенных в критерии ответа АКР, таких как утренняя скованность. Заполнение Опросника для оценки состояния здоровья (HAQ), который включал подразделы оценки нетрудоспособности, жизненного тонуса, психического здоровья, общего состояния здоровья и связанными с артритом состояниями здоровья, проводилось каждые 3 месяца во время исследования. По всем подразделам опросника HAQ было зарегистрировано улучшение у пациентов, которые получали лечение этанерцептом, 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 взрослых 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 исследования 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 приводило к существенному улучшению через 12 месяцев, причем приблизительно 44 % пациентов достигли нормальных баллов по опроснику HAQ (менее 0,5). Эта польза сохранялась на 2 году 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 (ССЩ). На исходном уровне, а также в месяцы 6, 12 и 24 проводилась рентгенография кистей/запястий и стоп. 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 ССЩ 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 БМБПП, кроме метотрексата.

У пациентов группы лечения этанерцептом в комбинации с метотрексатом наблюдался значительно больший 20 %, 50 % и 70 % ответ по критериям АКР 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 этанерцепта 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 АКР ^a			
АКР 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
АКР 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
АКР 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}

Результаты клинической эффективности за 12 месяцев
этанерцепта и метотрексата с монотерапией
метотрексатом у пациентов с РА при лечении пр
20 лет

Конечная точка	Метотрексат (n = 228)	этанерцепт (n = 223)	этанерцепт + метотрексат (n = 231)
DAS			
Исходный балл ^б	5,5	5,7	5,5
Балл на 52 неделе ^б	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремиссия ^в	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
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.

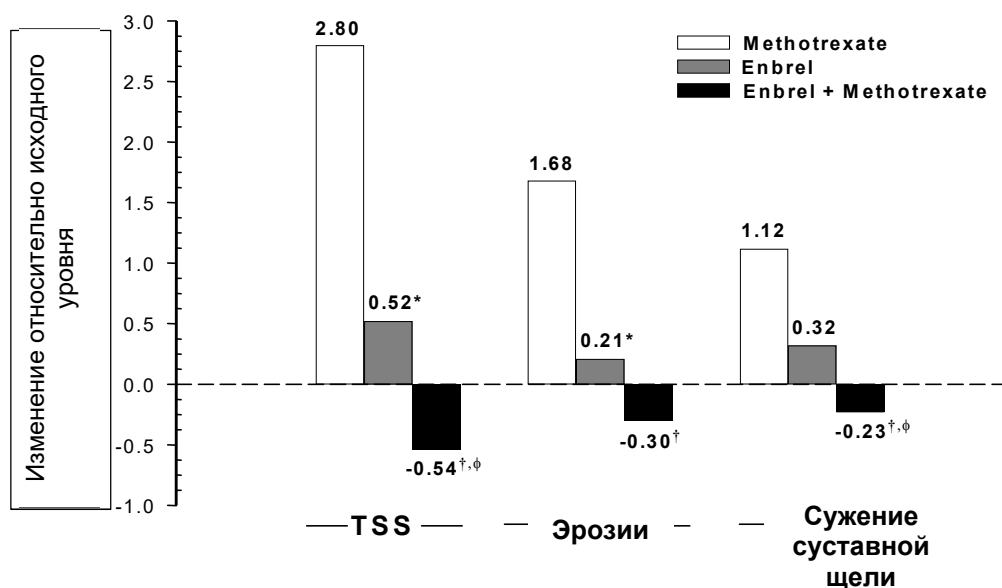
б) Показатели индекса активности заболевания (DAS) представлены в виде средних значений.

в) 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-й месяц было значительно меньшим в группе этанерцепта, 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 $\phi = p < 0,05$ 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 без прогрессирования (изменение общего индекса Шарпа [TSS] $\leq 0,5$) на 24 месяц 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 п/к 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 %), БМБПП (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 АКР и процентных показателей улучшения по критериям ответа на терапию псориатического артрита (PsARC). 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 ^а n = 101
АКР 20		
Месяц 3	15	59 ^б
Месяц 6	13	50 ^б
АКР 50		
Месяц 3	4	38 ^б
Месяц 6	4	37 ^б
АКР 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 месяц 12 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 (n = 104)	Этанерцепт (n = 101)
Время		
Месяц 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^а

СО — стандартная ошибка.

а) $p = 0,0001$.

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-х рандомизированных двойных слепых исследований, в которых сравнивали применение этанерцепта в дозе 25 мг два раза в неделю с плацебо. Всего в исследования был включен 401 пациент, 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 БМБПП, 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 ≥ 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 мес.	27	60 ^a
6 мес.	23	58 ^a
ASAS 50		
2 нед.	7	24 ^a
3 мес.	13	45 ^a
6 мес.	10	42 ^a
ASAS 70		
2 нед.	2	12 ^b
3 мес.	7	29 ^b
6 мес.	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, которое представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 356 пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, оценивали безопасность и эффективность этанерцепта в дозе 50 мг (две п/к инъекции по 25 мг) один раз в неделю по сравнению с этанерцептом в дозе 25 мг два раза в неделю. 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, получавших препарат) 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%-ное 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 получали 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 MPT 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 (Assessments in Spondyloarthritis International Society).

*** Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

а) $p < 0,001$; б) $p < 0,01$ и в) $p < 0,05$ 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 MPT). 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 MPT 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 2-й степени билатеральной рентгенографии в соответствии с модифицированной Нью-Йоркской радиологической оценкой, указывающей на аксиальную спондилоартропатию.

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 высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) (определяется как уровень 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 (исследование 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

Этанерцепт 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, одним 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 ≥ 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 пациента 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 использовали 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, которая получала 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		
		-----этанерцепт-----					-этанерцепт-			-этанерцепт-	
	Плацебо n = 1	25 мг 2 р./нед. n = 1	50 мг 2 р./нед. n = 1	25 мг 2 р./нед. n = 1	50 мг 2 р./нед. n = 1	Плацебо n = 1	25 мг 2 р./нед. n = 1	50 мг 2 р./нед. n = 1	Плацебо n = 4	50 мг 1 р./нед. n = 9	50 мг 1 р./нед. n = 9
Ответ (%)	66	62	62	64	64	93	96	96	6	6	0
	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.	Нед.
	12	12	24 ^a	12	24 ^a	12	12	12	12	12	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	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

без поражений						
---------------	--	--	--	--	--	--

* $p \leq 0,0001$ 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 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.

Антитела 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 псориазическим 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/сут. 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 ЮИА, 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 ЮИА и $\geq 30\%$ -ное улучшение по не более чем одному из шести основных критериев оценки ЮИА 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 течение 12 недель. При каждом из подтипов ЮИА большинство пациентов отвечали критериям ACR Pedi 30 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 дополнительных 8 лет при этом общая длительность наблюдения составила 10 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 активно получали этанерцепт, могли вступить в необязательный период отмены терапии с ее последующим возобновлением один раз во время расширенного исследования по решению исследователя на основании клинического ответа. 30 пациентов вступили 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 и 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 эффектов 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 в возрасте 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.

a) $p < 0,0001$ 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 иммуноферментного анализа (ИФА), 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 однократного введения. 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 этанерцепта в дозе 25 мг средняя максимальная концентрация действующего вещества в сыворотке крови у здоровых добровольцев составляла $1,65 \text{ мкг/мл} \pm 0,66 \text{ мкг/мл}$, а площадь под кривой — $235 \text{ мкг} \cdot \text{час/мл} \pm 96,6 \text{ мкг} \cdot \text{час/мл}$.

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•час/мл и 474 мкг•час/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 достаточно длительный и составляет примерно 70 часов. Клиренс активного вещества составляет приблизительно 0,066 л/ч у пациентов с ревматоидным артритом, что несколько ниже, чем значение 0,11 л/ч, наблюдаемое у здоровых добровольцев. Кроме того, фармакокинетика этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом является аналогичной.

Явное различие в фармакокинетике между мужчинами и женщинами отсутствует.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Хотя после введения радиоактивно меченого 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 дозировки препарата не требуется.

Печеночная недостаточность

Повышенных концентраций этанерцепта у пациентов с острой печеночной недостаточностью не наблюдалось. При наличии нарушения функции печени коррекции дозы препарата не требуется.

Лица пожилого возраста

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

Дети

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/кг два раза в неделю в течение трех месяцев. Профили концентраций в сыворотке крови были аналогичными таковым у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. У детей младшего возраста (в возрасте 4 года) наблюдался пониженный клиренс (который повышался после нормализации по массе тела) в сравнении с детьми старшего возраста (в возрасте 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 неделях 12, 24 и 48 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 с максимальной дозой до 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

Лиофилизат

Маннитол

Сахароза

Трометамол

Трометамина гидрохлорид

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

Химическая и физическая стабильность во время использования была продемонстрирована в течение 6 часов при температуре не выше 25 °C после растворения. С микробиологической точки зрения после растворения лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был введен сразу после растворения, ответственность за условия и продолжительность его хранения до момента использования ложится на медицинского работника. Как правило, раствор можно хранить не более 6 часов при температуре не выше 25 °C в том случае, если он не был приготовлен в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать.

Препарат Энбрел можно хранить при температуре не выше 25 °С в течение одного периода длительностью не более четырех недель; препарат не следует охлаждать снова. Если извлеченный из холодильника препарат Энбрел не был использован на протяжении четырех недель, препарат необходимо выбросить.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в подразделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат, содержащий 25,0 мг этанерцепта, во флаконе из бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой бромбутиловой пробкой и закатанном алюминиевым колпачком с пластиковым (полипропиленовым) отрывным колпачком типа «флип-офф».

1,0 мл растворителя в шприце для одноразового использования (предварительно наполненный шприц) из бесцветного стекла (тип I) с винтовым соединением типа Люэра, который состоит из силиконизированного цилиндра из боросиликатного стекла, силиконизированной пробки из бромбутиловой резины и колпачка шприца с контролем первого вскрытия (OVS).

2 флакона, 2 шприца, 2 устройства для безыгольного растворения (адаптер для флаконов), 2 иглы для инъекций #27 и 4 спиртовые салфетки в пластиковой упаковке, запечатанной вощеной бумагой.

2 пластиковых упаковки вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

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

Инструкции по применению и обращению

Препарат Энбрел растворяют в 1 мл воды для инъекций перед использованием и вводят путем подкожной инъекции. Препарат Энбрел не содержит антибактериальных консервантов, и поэтому приготовленный с использованием воды для инъекций раствор следует ввести как можно скорее в течение 6 часов после растворения. Раствор должен быть от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета и не содержать комков, хлопьев или видимых частиц. Во флаконе может оставаться некоторое количество белой пены. Это является нормальным явлением. Препарат Энбрел не следует применять, если в течение 10 минут растворился не весь порошок во флаконе. В таком случае используйте другой флакон.

Подробные указания по приготовлению и введению растворенного во флаконе препарата Энбрел приведены в листке-вкладыше в разделе 7 «Инструкции по применению».

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл. почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энбрел доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.

Примечание.

Торговые наименования лекарственного препарата в странах ЕАЭС:

Энбрел Лио (Республика Казахстан)

Энбрел (Российская Федерация)