

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арцерикс, 80 мг, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Гофликицепт представляет собой рекомбинантный белок, гетеродимер с молекулярной массой негликозилированной формы 126,2 килодальтон (кДа). Получен с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: гофликицепт.

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 40 мг гофликицепта.

Каждый флакон раствора для подкожного введения объемом 2 мл содержит 80 мг гофликицепта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Арцерикс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для патогенетической терапии идиопатического рецидивирующего перикардита;
- для лечения семейной средиземноморской лихорадки у пациентов с резистентностью к колхицину или непереносимостью колхицина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

У пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и семейной средиземноморской лихорадкой лечение препаратом Арцерикс может быть инициировано и проводиться только под контролем врача, имеющего опыт в диагностике и лечении соответствующих заболеваний.

Режим дозирования

Идиопатический рецидивирующий перикардит

Рекомендована инициация терапии с нагрузочного режима введения препарата: в дозе 160 мг (однократно – День 0) с последующими введениями в дозе 80 мг в День 7, в дозе 80 мг в День 14 подкожно. Затем препарат применяют в поддерживающем режиме в дозе 80 мг каждые 2 недели подкожно.

Семейная средиземноморская лихорадка

Рекомендована инициация терапии с нагрузочного режима введения препарата: в дозе 160 мг (однократно – День 0) с последующими введениями в дозе 80 мг в День 7, в дозе 80 мг в День 14 подкожно. Затем препарат применяют в поддерживающем режиме в дозе 80 мг каждые 2 недели подкожно. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа возможно увеличение дозы препарата до 160 мг каждые 2 недели подкожно.

Длительность терапии

Длительность применения препарата Арцерикс определяется индивидуально.

Пропуск дозы

При пропуске дозы во время нагрузочного режима:

Если была пропущена инъекция 80 мг в День 7, необходимо проинструктировать пациента ввести 80 мг как можно быстрее в течение последующих семи дней, затем 80 мг в День 14 от первого введения, и далее проводить последующие инъекции по 80 мг каждые 2 недели.

При пропуске дозы во время поддерживающего режима:

Если была пропущена доза 80 мг при поддерживающем режиме (80 мг каждые 2 недели), необходимо ввести пропущенную дозу, как только пациент вспомнит об этом, затем проводить введение последующих доз согласно первичному плану лечения.

Если была пропущена доза 160 мг при поддерживающем режиме (160 мг каждые 2 недели), необходимо ввести пропущенную дозу, как только пациент вспомнит об этом, затем проводить введение последующих доз согласно первичному плану лечения, при этом интервал между двумя инъекциями препарата не должен быть менее 10 дней.

Прекращение применения препарата

Терапию препаратом Арцерикс следует отменить, если у пациента наблюдается:

- Повышение биохимических показателей функции печени, соответствующее следующим условиям:
 - Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 8 раз от верхней границы нормы.
 - Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы в течение 2 последовательных недель.

- Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы.
- Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с желтухой, слабостью, тошнотой, рвотой, болью/тяжестью в подреберье, повышенной температурой, появлением сыпи, и/или эозинофилией.
- У пациента наблюдаются любые из перечисленных ниже лабораторных отклонений:
 - Абсолютное количество нейтрофилов $< 500 \times 10^6/\text{л}$ ($< 500/\text{мм}^3$).
 - Количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ($< 50000/\text{мм}^3$ или $< 50000 \times 10^6/\text{л}$).
 - Количество лимфоцитов по результатам двух последовательных анализов $< 500 \times 10^6/\text{л}$ ($< 500/\text{мм}^3$).
- Подтвержденная беременность во время терапии препаратом Арцерикс (см. раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»).
- Тяжелая или угрожающая жизни инфекция (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении», «Инфекции»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Данных по применению для рекомендации по коррекции дозы недостаточно.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Арцерикс вводят подкожно в область передней брюшной стенки. Разрешается чередовать места инъекции с другой областью, приемлемой для выполнения подкожной инъекции: наружная поверхность плеча, передняя поверхность бедра, либо другая область с хорошо развитым подкожно-жировым слоем. В одно место инъекции необходимо вводить не более 2 мл препарата. При введении препарата в дозе 160 мг (4 мл) выполняется две инъекции по 2 мл в разные места введения.

Первое применение препарата Арцерикс проводят под контролем квалифицированного медицинского сотрудника в медицинском центре. После первых двух последовательных введений Арцерикса (т.е. две инъекции по 80 мг, всего 160 мг, в День 0 и одна инъекция 80 мг в День 7) при нагрузочном режиме следует наблюдать за состоянием пациента в течение 1 часа. После обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника пациент (или лицо, осуществляющее за ним уход) может вводить препарат самостоятельно. Решение о возможности самостоятельного введения препарата Арцерикс пациентом принимает лечащий врач.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гофликицепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые и/или острые инфекции (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении», «Серьезные инфекции»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные инфекции

Блокада интерлейкина-1 (ИЛ-1) может влиять на противоинфекционный иммунитет, в связи с чем у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, включая ингибиторы ИЛ-1, отмечается более высокая частота инфекций.

Лечение препаратом Арцерикс не следует начинать у пациентов с активными инфекциями, в том числе локализованными. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Арцерикс у пациентов с инфекциями, рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций. Следует проводить медицинское наблюдение пациентов для выявления симптомов инфекций, развивающихся на фоне лечения препаратом Арцерикс (см. разделы 4.2 и 4.8).

На фоне лечения гофликицептом регистрировались, главным образом, респираторные инфекции, наиболее часто – назофарингит, ринит. Регистрировались случаи серьезных инфекций, в частности, пневмония (см. раздел 4.8). При развитии серьезных инфекций терапию препаратом Арцерикс следует прекратить. Пациентов, принимающих препарат Арцерикс, следует проинструктировать о возможных признаках и симптомах развития инфекции, требующих немедленного обращения к врачу.

При применении ингибиторов ИЛ-1 может возрасти риск развития туберкулезной инфекции. Перед началом терапии и во время лечения препаратом Арцерикс необходимо проводить обследование пациента на наличие туберкулезной инфекции, в том числе ее латентной формы. При выявлении туберкулезной инфекции не следует начинать или продолжать лечение препаратом Арцерикс.

Злокачественные новообразования

Влияние терапии препаратом Арцерикс на развитие злокачественных новообразований неизвестно. Однако применение иммунодепрессантов потенциально может способствовать повышению риска развития злокачественных новообразований.

Реакции гиперчувствительности

Препарат Арцерикс является лекарственным средством белковой природы. Применение препаратов, содержащих белки, может быть связано с развитием иммунных/аллергических или неиммунных лекарственных реакций гиперчувствительности, которые могут оказаться тяжелыми. Эти реакции могут проявляться как острые реакции на введение препарата, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. В ходе клинических исследований гофликицепта регистрировались такие реакции гиперчувствительности, как ангионевротический отек и крапивница (см. раздел 4.8). Чтобы минимизировать данный риск, по меньшей мере, первые два последовательных введения Арцерикса (т.е. две инъекции

по 80 мг, всего 160 мг, в День 0 и одна инъекция 80 мг в День 7) при нагрузочном режиме должны выполняться только медицинским персоналом в медицинских учреждениях с наличием препаратов и оборудования для обеспечения лечения анафилактических и анафилактоидных реакций.

Нарушение функции печени

В ходе клинических исследований препарата Арцерикс регистрировались нарушения со стороны печени. Большинство нарушений были представлены отклонением от нормы показателей функции печени, чаще всего – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови.

Следует контролировать показатели функции печени в течение первых 4 недель после начала терапии и затем не реже чем каждые три месяца в ходе лечения. При необходимости для оценки функции печени следует провести дополнительное обследование.

Нейтропения

На фоне применения ингибиторов ИЛ-1, включая препарат Арцерикс, отмечено развитие нейтропении. Оценку содержания нейтрофилов в крови следует провести до начала терапии, затем проводить в течение первых 4 недель терапии и далее при необходимости в зависимости от клинических показаний. Пациентов с уровнем нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ в популяциях пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и средиземноморской лихорадкой не включали в клинические исследования.

Липиды крови

В ходе клинических исследований препарата Арцерикс регистрировались изменения липидного спектра крови, включая дислипидемию и повышение общего холестерина крови. Показатели липидного профиля следует оценивать через 4–8 недель после начала терапии, и затем, при необходимости, в зависимости от клинических показаний.

Вакцинация

Нет данных о риске вторичной передачи инфекции живыми (аттенуированными) вакцинами у пациентов, получающих гофликицепт. В связи с отсутствием данных живые вакцины не следует вводить одновременно с препаратом Арцерикс. Перед началом терапии рекомендуется пройти вакцинацию, в соответствии с национальными рекомендациями, в том числе пневмококковой вакциной и инактивированной вакциной против гриппа.

Иммуногенность

В ходе клинического изучения препарата антитела к гофликицепту были выявлены у 3 из 22 пациентов (13,6 %) в исследовании идиопатического рецидивирующего перикардита и у 4 из 16 (25 %) пациентов в исследовании семейной средиземноморской лихорадки. Из них, у 4 пациентов отмечено снижение концентрации препарата в крови. Клиническое значение появления антител неизвестно.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий гофликицепта не проводились.

При применении одного из ингибиторов ИЛ-1 с ингибитором фактора некроза опухоли (ФНО) отмечалось увеличение частоты развития серьезных инфекций и нейтропении. Применение препарата Арцерикус с ингибиторами ФНО не рекомендовано в связи с увеличением риска развития серьезных инфекций. Применение препарата Арцерикус с другими блокаторами ИЛ-1 не изучалось, поэтому совместное применение не рекомендовано.

Предполагается, что, ингибируя ИЛ-1, препарат Арцерикус будет подавлять ИЛ-6-опосредованное ингибирование выработки ферментов СYP или транспортных белков, таких как ферменты СYP1A1/2, 2B6, 2C9, 3A4/5, 2C19 и Na-таурохолат котранспортирующий полипептид (NTCP). Снижение супрессии выработки ферментов СYP или транспортных белков может привести к снижению уровня препаратов, метаболизируемых этими ферментами. Такое снижение может иметь клиническое значение при применении препаратов – субстратов СYP450 с узким терапевтическим диапазоном, доза которых корректируется на индивидуальной основе (например, варфарина). Таким образом, применение гофликицепта может приводить к изменению системных концентраций и/или эффекта сопутствующих препаратов, которые метаболизируются с участием ферментов СYP и/или NTCP. Эти препараты включают (но не ограничиваются перечисленным) определенные статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы), блокаторы кальциевых каналов, пероральные контрацептивы, бензодиазепины, а также теофиллин, варфарин, фенитоин и циклоспорин. Соответственно, при терапии препаратом Арцерикус следует уделять пристальное внимание эффективности или токсичности, применяемых пациентом сопутствующих лекарственных препаратов, которые, по имеющимся данным, метаболизируются/выводятся с участием СYP1A1/2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4/5 и NTCP; кроме того, может потребоваться коррекция дозы сопутствующих лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Исследования влияния гофликицепта на эмбриогенез не проводились.

Перед назначением препарата Арцерикус женщинам детородного возраста следует выполнить тест на беременность. Лечащий врач должен подробно проинструктировать пациентку, способную к деторождению, о необходимости использования высокоэффективных методов контрацепции и выполнения регулярных тестов на беременность во время лечения и в течение по крайней мере 2 месяцев после получения последней дозы препарата Арцерикус.

Беременность

Данные о применении препарата Арцерикус в период беременности отсутствуют. Риски для плода и матери неизвестны. Применение гофликицепта при беременности не рекомендуется. В случае, если пациентка, получающая препарат Арцерикус, забеременеет, она должна немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Лактация

Неизвестно, проникает ли гофликицепт в грудное молоко. Клинические данные о риске для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют. Применение препарата Арцерикус в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Фертильность

Клинические данные о влиянии гофликицепта на фертильность у человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. При наличии у пациента связанных с лечением симптомов, влияющих на способность к концентрации внимания и быстроту реакции, не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами до разрешения симптоматики.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований были инфекции, головная боль, артралгия, реакции в месте инъекции.

Перечень нежелательных реакций приведен на основе сводных данных по безопасности по завершенным клиническим исследованиям (всего 184 участника в группе терапии гофликицептом: 25 здоровых добровольцев, 38 пациентов с острым приступом подагры, 31 пациент с семейной средиземноморской лихорадкой, 22 пациента с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и 68 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в Таблице 1 в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В пределах каждого класса нежелательные реакции распределены по категориям частоты встречаемости: часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Ввиду небольшого общего количества пациентов в изученных популяциях, в перечень включены нежелательные явления, встречающиеся с частотой более 2%, а также отдельные реакции с меньшей частотой, но высокой степенью причинно-следственной связи с терапией. Таким образом, нежелательные явления, встречающиеся более чем в 2 случаях, включены в графу «часто».

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении гофликицепта по данным клинических исследований (n=184)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции дыхательных путей ¹ Назофарингит Пневмония ² Ринит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Лимфопения Нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Дислипидемия Гиперкалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Крапивница Ангioneвротический отек Сыпь
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Реакции в месте инъекции ³ Усталость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня холестерина в крови Повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы Повышение уровня креатинина в крови Повышение уровня С-реактивного белка

¹ Включая РТ-термины: инфекция дыхательных путей, вирусная инфекция дыхательных путей, инфекция верхних дыхательных путей, COVID-19.

² Включая COVID-19-пневмонию.

³ Реакции в месте инъекции включали следующие РТ-термины: покраснение в месте инъекции, реакция в месте инъекции, кровоизлияние в месте инъекции, зуд в месте инъекции.

Сообщения 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки препаратом Арцерикс не сообщалось. Антидот к гофликицепту неизвестен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкинов

Код АТХ: L04AC26

Механизм действия

Гофликицепт представляет собой рекомбинантный белок, селективно связывающий и инактивирующий интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), и, как следствие, ингибирующий сигнальный путь, опосредованный этим цитокином. С меньшим сродством гофликицепт связывается с интерлейкином-1 альфа (ИЛ-1 α) и антагонистом к рецептору интерлейкина 1 (ИЛ-1РА).

Структурно молекула гофликицепта состоит из лиганд-связывающих доменов внеклеточных участков рецептора человеческого интерлейкина-1 (IL-1R1) и вспомогательного белка рецептора IL-1 (IL-1RAcP), соединённых последовательно с Fc-фрагментом человеческого IgG1.

ИЛ-1 β является цитокином, который играет ключевую роль в развитии многих воспалительных процессов и рассматривается как причина развития таких аутовоспалительных заболеваний, как рецидивирующий перикардит и семейная средиземноморская лихорадка. Гофликицепт, связывая ИЛ-1 β и ИЛ-1 α , препятствует их взаимодействию с рецептором ИЛ-1 первого типа, таким образом, происходит блокирование сигнала воспаления.

Фармакодинамические эффекты

Идиопатический рецидивирующий перикардит

В исследовании 2/3 фазы у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом при многократном введении гофликицепта в течение 10 недель подготовительного периода было продемонстрировано снижение содержания СРБ в сыворотке крови уже на третий день терапии. Аналогичная динамика наблюдалась после перевода пациента на активную терапию гофликицептом при регистрации рецидива на плацебо.

Семейная средиземноморская лихорадка

В исследовании 2 фазы у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой на фоне терапии гофликицептом отмечалось быстрое и устойчивое снижение маркеров воспаления в крови: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (САА), интерлейкина-6 уже на следующем плановом визите через 7 дней после первого введения гофликицепта. Доля пациентов с СРБ ≤ 10 мг/л через неделю от первого введения препарата составляла 75,0 % в группе гофликицепта и 35,3 % в группе плацебо. Доля пациентов с САА < 10 мг/л составляла 100,0 % пациентов в группе гофликицепта и 17,6 % пациентов в группе плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Идиопатический рецидивирующий перикардит

Эффективность гофликицепта, в том числе у пациентов в возрасте > 65 лет, изучалась в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 2 периода терапии: подготовительный и период рандомизированной отмены. В подготовительном периоде все пациенты получали гофликицепт в открытом режиме, отменялась фоновая терапия НПВП, колхицином, глюкокортикоидами. Часть пациентов (n=10) получали гофликицепт в дозе 80 мг каждые 2 недели, часть пациентов (n=12) получали гофликицепт с применением нагрузочного режима. В периоде рандомизированной отмены все пациенты

получали гофликицепт 80 мг или плацебо каждые 2 недели в заслепленном режиме. Ответом на терапию исследуемым препаратом являлись разрешение рецидива и отсутствие новых рецидивов перикардита. Ответ на терапию оценивался через 14 дней после начала применения гофликицепта и включал в себя снижение балла интенсивности боли в грудной клетке по цифровой рейтинговой шкале ≤ 3 , уровень СРБ ≤ 5 мг/л и отсутствие или малый (< 10 мм) размер выпота в полость перикарда в диастолу по данным Эхо-КГ. Первые 20 пациентов, ответившие на терапию гофликицептом в течение подготовительного периода, переходили в период рандомизированной отмены. В подготовительный период были включены 22 пациента, из них у 21 через 14 дней после начала терапии гофликицептом был отмечен ответ на терапию и далее не было рецидивов перикардита на терапии препаратом; из них 20 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 (группа препарата и группа плацебо). На протяжении 24 недель наблюдения не было зарегистрировано ни одного рецидива перикардита в группе гофликицепта, при этом в группе плацебо рецидив перикардита был зарегистрирован у 9 из 10 пациентов с медианой времени до развития обострения 49,5 дней ($p < 0,001$).

На фоне терапии гофликицептом было показано снижение интенсивности боли в грудной клетке, а также уменьшение размера перикардального выпота.

В открытое продленное исследование (OLE) безопасности и эффективности гофликицепта были включены 17 пациентов, достигших ремиссии перикардита в ходе основного исследования. Ремиссия определялась как отсутствие новых рецидивов в подготовительном периоде или после возобновления терапии в период рандомизированной отмены. Пациенты, у которых не было рецидивов с момента инициации лечения в основном исследовании, получали гофликицепт 80 мг каждые 2 недели в течение 24 недель в OLE (до 60-й недели от первого введения в основном исследовании). Пациенты, возобновившие лечение из-за рецидива в период рандомизированной отмены в основном исследовании, продолжали гофликицепт 80 мг каждые 2 недели в OLE в общей сложности в течение 60 недель после рецидива. После окончания лечения пациенты переходили в период наблюдения длительностью 168 недель.

На дату анализа 13 пациентов (76,5 %) продолжали участие, 16 пациентов (94,1 %) непрерывно получали гофликицепт в течение 60 недель. На фоне терапии гофликицептом не было зафиксировано рецидивов перикардита. После запланированного прекращения приема препарата по окончании 60-недельного периода лечения, рецидивы возникли у 29,4 % (5 из 17) пациентов.

Семейная средиземноморская лихорадка

Эффективность и безопасность применения препарата Арцерикс у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой были показаны в 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 33 пациента. Развитие эффекта гофликицепта было быстрым и наблюдалось уже в течение первой недели от начала терапии для большинства пациентов, эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения. Аналогичная динамика наблюдалась у пациентов, переключенных в ходе исследования с плацебо на терапию гофликицептом при отсутствии ответа на плацебо.

В течение нескольких дней после введения препарата Арцерикс отмечалась нормализация лабораторных показателей, в том числе уровней СРБ и САА, а также числа нейтрофилов и тромбоцитов. Полного ответа на терапию (т.е. разрешения маркерного приступа ССЛ в течение 1 недели терапии без новых приступов в течение 16 недель терапии) достигли 68,8 % (11 из 16) пациентов в группе RPH-104, что статистически значимо отличалось от группы плацебо, где полного ответа достигли 11,8 % (2 из 17) пациентов ($p = 0.001$). Доля пациентов

с общей оценкой заболевания врачом (PGA) < 2 (минимальная активность/пассивное заболевание) составляла 81,2 % в группе гофликицепта против 23,5 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$) уже через неделю от инициации терапии, и колебалась в диапазоне до 100 % в течение исследования.

Качество жизни пациентов на основании опросника SF-12[®] у пациентов, получавших гофликицепт, улучшилось по всем подшкалам опросника, в то время как в группе плацебо изменения качества жизни были минимальными. После перевода с плацебо на препарат также наблюдалась положительная динамика качества жизни пациентов.

В исследовании допускалось увеличение дозы гофликицепта до 160 мг каждые 2 недели при недостаточном ответе на лечение, всего 5 пациентов получили в исследовании хотя бы одну дозу препарата в указанном режиме, из них трое получили 7 и более инъекций гофликицепта в дозе 160 мг каждые 2 недели в ходе исследования.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения гофликицепта в дозе 80 и 160 мг здоровым добровольцам средние значения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составили 5120 ± 1410 и 10300 ± 4470 нг/мл, соответственно. Максимальная концентрация достигалась в течение 4-5 дней.

После однократного подкожного введения гофликицепта в дозе 80 до 160 мг пациентам с острым приступом подагры значения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составили, 4930 ± 886 и 10200 ± 3350 нг/мл соответственно. Параметры показателей фармакокинетики, полученные в исследовании у здоровых добровольцев, подтвердились, в целом наблюдалось дозозависимое увеличение $C_{\max}$ и AUC гофликицепта.

При многократном введении гофликицепта у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом со стартовой дозой 160 мг в День 0, 80 мг в День 7, 80 мг в День 14 и далее 80 мг каждые 2 недели ($n=6$) усреднённые значения (Среднее $\pm$ СО) фармакокинетических параметров максимальной, минимальной и средней концентрации ($C_{\max \text{ through}}$, $C_{\min \text{ through}}$ и $C_{\text{average through}}$) гофликицепта составили $6574,87 \pm 3603,33$ нг/мл, $1777,95 \pm 748,11$ нг/мл и $4176,41 \pm 1900,31$ нг/мл соответственно. Значение медианы времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max \text{ through}}$) составило 336 часов (день 14). Значение площади под кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в пределах интервала дозирования τ при многократном введении лекарственного средства ($AUC_{\tau \text{ through}}$) составило $18627643,79 \pm 6630768,40$ нг*ч/мл.

Стационарное (равновесное) состояние достигается к 84 дню ($T_{\max ss} = 2016$ часов [12 недель]). Значения фармакокинетических параметров максимальной, минимальной и средней концентрации в равновесном состоянии ($C_{\max ss}$, $C_{\min ss}$ и C_{ss}) гофликицепта составили 3201,40 нг/мл, 2044,56 нг/мл и 2622,98 нг/мл соответственно. Значение суммарной площади под кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в пределах интервала дозирования (τ) в равновесном состоянии при многократном введении лекарственного средства ($AUC_{\tau ss}$) составило 11948382,00 нг*ч/мл. При многократном введении гофликицепта у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой со стартовой дозой 160 мг, 80 мг в день 7, 80 мг в День 14 и далее 80 мг каждые 2 недели стационарное (равновесное) состояние достигается к 38,9 ($\pm 14,2$) дню. Среднее ($\pm$ СО) значение минимальной концентрации в равновесном состоянии ($C_{\min ss}$) гофликицепта составило

1,49130 ($\pm$ 0.47228) мкг/мл. Значение суммарной площади под кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в пределах интервала дозирования (τ) в равновесном состоянии при многократном введении лекарственного средства ($AUC_{\tau ss}$) составило 185,53 (72,99) день*мкг/мл.

Распределение

Распределение препарата не изучалось.

Биотрансформация

Гофликицепт состоит из аминокислот и углеводов, как природный иммуноглобулин, и поэтому его выведение через печеночные пути метаболизма маловероятно. Поэтому предполагается, что выведение препарата происходит стандартными путями расщепления иммуноглобулинов, результатом которых является распад до малых пептидов и отдельных аминокислот.

Элиминация

Период полувыведения в исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с острым приступом подагры составлял 10 дней.

Линейность (нелинейность)

Результаты исследования фармакокинетики гофликицепта при однократном подкожном введении от 4 до 160 мг (включительно) у здоровых добровольцев продемонстрировали линейное и дозозависимое увеличение значений (C_{max}) и площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC_{0-t}).

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности не проводились. Исследования токсичности многократного применения, а также механизм действия препарата не указывают на возможность канцерогенного действия. Согласно литературным данным, исследования с использованием мышиной модели ксенографтов опухолей продемонстрировали, что блокада рецептора ИЛ-1 уменьшает рост опухоли, подавляет ангиогенез и развитие метастазов.

Репродуктивная токсичность и негативное влияние на развитие

В 26-недельном исследовании токсичности многократного введения яванским макакам (единственному виду, релевантному для фармакологических исследований) возможное влияние на фертильность самцов и самок изучали с помощью анализа гормонов или менструального цикла, оценки состояния яичек или спермограммы и репродуктивных органов (масса органов и гистопатологическая картина) у половозрелых животных. Никакого влияния гофликицепта ни на один из этих параметров не обнаружено.

Отдельные исследования влияния гофликицепта на сперматогенез, способность к спариванию, также его эмбриотоксического и фетотоксического действия не проводились.

Учитывая быстрое и значительное образование антител к препарату у яванских макак, которое было продемонстрировано в 26-недельном исследовании токсичности многократного введения, и обширные ветеринарные вмешательства, необходимые для лечения инфекций, вызванных иммуносупрессивным действием гофликицепта, проведение

углубленного исследования влияния препарата на пре- и постнатальное развитие у обезьян не представляется уместным

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Полиэтиленгликоль 3350

Натрия хлорид

Гистидин

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

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл препарата во флаконы из бесцветного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 4 мл, укупоренных пробками из хлорбутилкаучука или бромбутилкаучука и закрытых колпачком комбинированным алюминиевым с пластмассовой отщелкивающейся крышкой. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по подготовке к инъекции и введению препарата

Извлеките флакон с препаратом Арцерикс из холодильника заранее: следует подождать примерно 30 минут перед инъекцией, чтобы препарат нагрелся до комнатной температуры. **Не подогревайте препарат.**

Подготовьтесь к инъекции

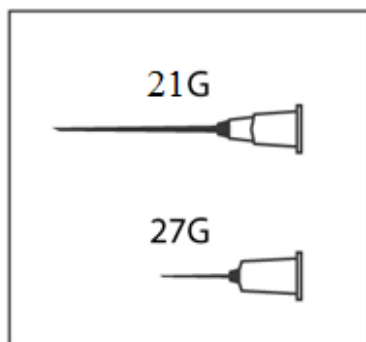
Шаг 1

Вымойте руки теплой водой с мылом, выберите ровную чистую поверхность, внимательно осмотрите флакон с препаратом и **не** используйте его, если:

- он был извлечен из холодильника более 4 часов назад,
- на нем указано неправильное название препарата,
- истек срок годности, указанный на упаковке,
- на флаконе имеются трещины, повреждения или утечка препарата,
- раствор мутный, изменил цвет или содержит хлопья, или частицы.

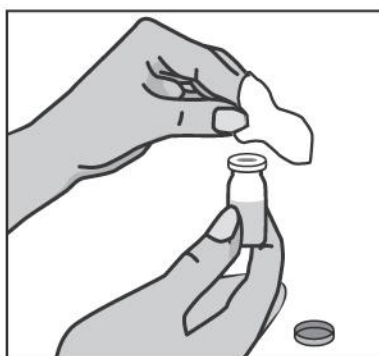
Подготовьте препарат к применению, следуя инструкции.

Приготовьте одноразовый шприц для подкожных инъекций вместимостью 3 мл, две одноразовых стерильных инъекционных иглы (рекомендуется использовать иглу размера 21G для набора препарата из флакона и иглу 27G для выполнения подкожной инъекции), 2 салфетки стерильные спиртовые.

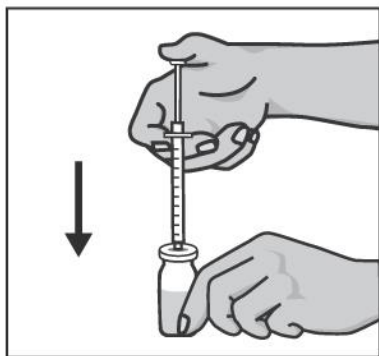


Шаг 2

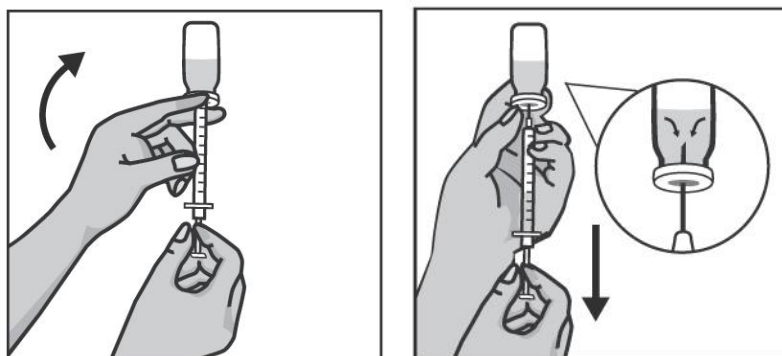
Наденьте на шприц более толстую иглу для набора препарата, не снимая защитный колпачок. Удалите пластмассовую защитную крышку с флакона, протрите резиновую пробку стерильной спиртовой салфеткой.



Возьмите шприц в ведущую руку (например, если Вы правша, используйте правую руку), удалите колпачок с иглы шприца и введите иглу вертикально в центр пробки флакона так, чтобы кончик иглы появился с внутренней стороны пробки.



Удерживая ведущей рукой шприц, возьмите второстепенной рукой (например, если Вы правша, используйте левую руку) флакон и переверните его так, чтобы вся жидкость собралась над пробкой. Оттягивая поршень шприца вниз, наберите в шприц все содержимое флакона.



Вытащите иглу из флакона и закройте колпачком. Не снимая защитный колпачок, замените на иглу для подкожных инъекций. Использованную иглу для набора препарата выбросьте в контейнер для острых предметов.

Внимание! Не выполняйте инъекцию иглой для набора препарата, это может привести к боли и повреждениям в месте инъекции.

Шаг 3

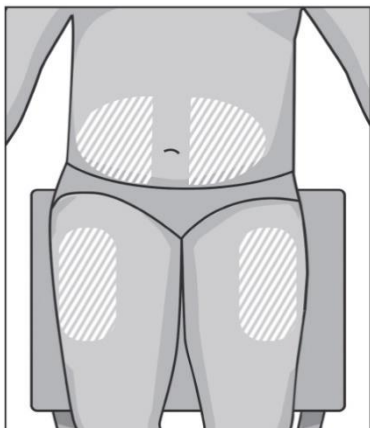
Осторожно снимите колпачок с иглы для подкожных инъекций. Не прикасайтесь к ней и соблюдайте осторожность, чтобы не уколоться кончиком иглы. Удерживайте шприц вертикально и постучите по нему пальцем, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Удерживая шприц вертикально, медленно сдвиньте поршень, чтобы изгнать из шприца воздух и избыточный объем жидкости так, чтобы поршень шприца остановился на отметке 2 мл.

Поместите шприц на картонную коробку таким образом, чтобы игла оставалась сверху упаковки и не касалась других поверхностей.

Выберите место для инъекции

Выберите место инъекции на верхней части бедра или на животе на расстоянии не менее 5 см от пупка. Если инъекции делает медицинский работник, то препарат можно вводить в другие места для подкожных инъекций. Не рекомендуется введение препарата в места

родинок, шрамов, повреждений или уплотнений, покраснений, повышенной чувствительности кожных покровов.

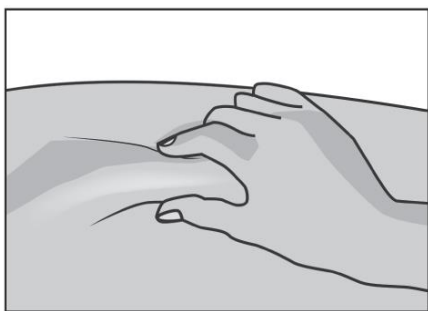


Рекомендуется регулярно менять место введения препарата. Новое место для инъекции должно находиться на расстоянии не менее 2,5 см от предыдущего места инъекции. При желании можно поочередно выполнять инъекции под кожу бедер и живота.

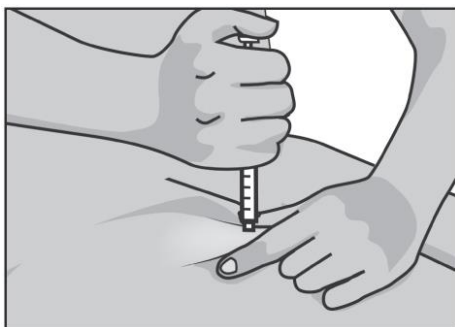
Выполните инъекцию

Протрите кожу выбранного места инъекции новой стерильной спиртовой салфеткой. Позвольте месту инъекции высохнуть и не прикасайтесь к нему до инъекции.

Осторожно сожмите кожу вокруг обработанного места инъекции второстепенной рукой и плотно удерживайте ее.



Удерживайте шприц в ведущей руке над приподнятым участком кожи под углом 90 градусов. Воткните иглу в кожу быстрым плавным толкающим движением. Если количество подкожного жира на брюшной стенке невелико, можно выполнять инъекцию под углом 45 градусов.



Не смещайте иглу относительно тканей и медленно нажимайте на поршень, пока весь объем препарата из шприца не будет введен под кожу. Поршень должен достичь дна шприца. Подождите несколько секунд перед извлечением иглы.

Извлеките иглу из кожи под тем же углом, под которым она была введена. В месте инъекции возможно небольшое кровотечение. При необходимости приложите стерильную салфетку на место инъекции.

Помните!

Выбрасывайте использованные шприцы в контейнер для острых предметов сразу после инъекции. Когда контейнер будет заполнен полностью, аккуратно и тщательно закройте его и выкиньте в мусорное ведро.

Всегда используйте новый шприц, не используйте повторно старые шприцы.

Весь неиспользованный остаток лекарственного средства или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными нормативными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37
+7 (495) 956 79 38
info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37
+7 (495) 956 79 38
info@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Арцерикс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.