



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения

ЛСР-006031/09

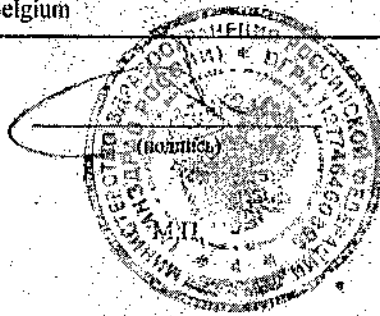
(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Пфайзер Инк. США/ Pfizer Inc., USA
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192 США/66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	23.07.2009
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	бессрочно
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	21.06.2024
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Энбрел®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Этанерцепт
Лекарственная форма	лиофилизат для приготовления раствора для инъекционного введения
Дозировка	25 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
этанерцепт 25 мг, вспомогательные вещества (маннитол, сахароза, трометамол (в виде смеси трометамола и трометамола гидрохлорида) растворитель: вода для инъекций	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	[лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 25 мг (флакон) x 1 + растворитель (шприц) 1.0 мл x 1 + игла инъекционная x 1 + адаптер для флакона x 1 + салфетка спиртовая x 2] x 4 (пачка картонная)
Регвизиты нормативной документации	ЛСР-006031/09-090321

055310

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
Производитель (Все стадии производства)	Пфайзер Мэнюфактуринг Бельгия НВ, Бельгия/Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgium
Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium	

Первый заместитель Министра



В.С. Фисенко

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энбрел®**Регистрационный номер:** ЛСР-006031/09**Торговое название:** Энбрел®**Международное непатентованное название:** этанерцепт**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения**Состав**Один флакон с лиофилизатом содержит:*действующее вещество:* этанерцепт 25,0 мг;*вспомогательные вещества:* маннитол 40,0 мг, сахараза 10,0 мг, трометамол 1,2 мг (в виде смеси трометамола и трометамола гидрохлорида до достижения значения pH 7,4)Один шприц с растворителем содержит: воду для инъекций 1,0 мл.**Описание:** белый лиофилизированный порошок или белая пористая масса.**Фармакотерапевтическая группа:** фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) ингибитор.**Код АТХ:** L04AB01**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Фактор некроза опухоли (TNF- α , ФНО) является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Повышение концентрации ФНО также обнаружено в синовиальных оболочках и псориатических бляшках у больных псориатическим артритом, а также в плазме крови и синовиальных тканях больных анкилозирующим спондилитом. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его

рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. ФНО и лимфотоксин относятся к провоспалительным цитокинам, которые связываются с двумя четко различимыми рецепторами фактора некроза опухоли (ФНОР) на поверхности клетки: 55-килодальтон (p55) и 75-килодальтон (p75). Оба ФНОР присутствуют в организме в мембраносвязанной и свободной формах. Растворимые ФНОР регулируют биологическую активность ФНО.

ФНО и лимфотоксин существуют преимущественно как гомотримеры, 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-фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора удлиняет период полувыведения из сыворотки крови.

Значительная часть патологических изменений в суставах при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также изменения кожи в виде псориатических бляшек возникают за счет воздействия провоспалительных молекул, вовлеченных в систему, контролируемую ФНО. Механизм действия этанерцепта, по-видимому, заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО с рецепторами ФНО на поверхности клетки. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, молекулы адгезии или протеиназы). И эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО.

У больных псориатическим артритом Энбрел® улучшает физическую активность и снижает вероятность развития поражения периферических суставов.

После прекращения терапии препаратом Энбрел® в течение месяца возможно обострение заболевания. Эффективность повторного назначения препарата в течение 24 месяцев после прекращения терапии сравнима с таковой для больных, не прерывавших лечение.

Фармакокинетика

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

в неделю достигаются в два раза более высокие равновесные концентрации, чем те, что наблюдаются после однократной дозы. После однократного подкожного введения 25 мг препарата Энбрел® средняя максимальная концентрация этанерцепта в плазме крови была $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – $235 \pm 96,6$ мкг·час/мл. Видимого насыщения, клиренса в границах дозы не наблюдалось.

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

Из организма этанерцепт выводится медленно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 70 часов. У пациентов с ревматоидным артритом клиренс равен приблизительно 0,066 л/час, что несколько ниже его значения 0,11 л/час у здоровых добровольцев. Фармакокинетические характеристики этанерцепта у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом сходны.

Доза препарата Энбрел® 50 мг, введенная однократно, биоэквивалентна дозе, полученной путем двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно. Несмотря на то, что у пациентов и здоровых добровольцев после введения меченого этанерцепта радиоактивная метка элиминируется через почки, у пациентов с острой почечной или печеночной недостаточностью не наблюдалось увеличения концентрации этанерцепта в плазме крови. У пациентов с острой почечной или печеночной недостаточностью возрастания концентрации этанерцепта не наблюдается.

Явных различий в фармакокинетике этанерцепта у мужчин и женщин нет.

Пожилые пациенты

Клиренс и кажущиеся объемы распределения этанерцепта в группе пациентов от 65 до 87 лет сходны с таковыми у пациентов моложе 65 лет.

Дети

Ювенильный идиопатический полиартрит

Профиль концентраций в сыворотке крови аналогичен таковому у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Моделирование позволяет предположить, что у детей старшего возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов концентрация этанерцепта в плазме крови примерно одинакова, а у детей младшего возраста она будет существенно ниже.

Псориаз

Равновесные концентрации этанерцепта в сыворотке крови детей в возрасте от 4 до 17 лет с псориазом и детей с ювенильным идиопатическим полиартритом, которые получали Энбрел[®], соответственно, в дозе 0,8 мг/кг один раз в неделю (максимальная доза 50 мг в неделю) и 0,4 мг/кг 2 раза в неделю (максимальная доза 50 мг в неделю) на протяжении 48 и 12 недель, были сходными (1,6-2,1 мкг/мл). Значение этого показателя совпадало с таковым у взрослых пациентов с псориазом, которым Энбрел[®] вводился в дозе 25 мг 2 раза в неделю.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

В комбинации с метотрексатом препарат Энбрел[®] назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был неадекватным.

Энбрел[®] может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата.

Энбрел[®] показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом.

Ювенильный идиопатический полиартрит

Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков в возрасте 2-17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение распространенного олигоартрита у детей и подростков в возрасте старше 2 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость стандартной терапии.

Псориатический артрит

Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, когда ответ на терапию БПВП был неадекватным.

Аксиальная форма спондилоартритаАнкилозирующий спондилит

Лечение взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых традиционная терапия не привела к существенному улучшению.

Дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита

Этанерцепт показан для лечения взрослых пациентов с тяжелым течением дорентгенологической стадии аксиальной формы спондилоартрита, у которых отмечался неадекватный ответ или резистентность к стандартной терапии, а также имеются объективные признаки активности заболевания, подтвержденные повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или данными МРТ-сканирования.

Псориаз

Лечение взрослых с псориазом умеренной и тяжелой степенью выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или PUVA-терапию.

Лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата.

Сепсис или риск возникновения сепсиса.

Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.

Период грудного вскармливания.

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) и распространенного олигоартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались.

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения псориаза у детей в возрасте до 6 лет не изучались.

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения псориатического артрита и артрита, ассоциированного с энтезитами, у детей в возрасте младше 12 лет не изучались.

С осторожностью

Демиелинизирующие заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), состояния иммунодефицита, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты), алкогольный гепатит среднетяжелого и тяжелого течения, гепатит С, дискразия крови, нервные болезни (рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит).

Применение при беременности и в период грудного вскармливанияЖенщины, способные к деторождению

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

Влияние этанерцепта на исходы беременности было изучено в двух наблюдательных когортных исследованиях. В ходе наблюдательного исследования, посвященного сравнению исходов беременности у женщин, принимавших этанерцепт в первом триместре, было зарегистрировано повышение частоты развития значительных врожденных пороков развития, чем в группе, не получавших этанерцепт или иные антагонисты ФНО. Типы значительных врожденных пороков соответствовали выявленным в общей популяции; каких-либо особых вариантов таких осложнений выявлено не было. Изменения частоты спонтанных аборт, мертворождений или незначительных врожденных пороков развития отмечено не было. В другом наблюдательном международном реестровом исследовании, в котором сравнивали риск возникновения нежелательных исходов беременности у женщин, получавших этанерцепт в течение первых 90 дней беременности, и у женщин, получавших терапию небиологическими препаратами, не было обнаружено повышения риска возникновения значительных врожденных пороков развития. Данное исследование также не выявило повышения риска возникновения незначительных врожденных пороков развития, преждевременных родов, рождения мертвого плода или инфекций в течение первого года жизни для младенцев, рожденных женщинами, получавшими этанерцепт во время беременности. Применять препарат Энбрел® во время беременности возможно только при очевидной необходимости. Этанерцепт проникает в плаценту и обнаруживается в сыворотке крови младенцев, матери которых получали терапию препаратом Энбрел® во время беременности. Клиническое

значение этого явления неизвестно, однако, у таких младенцев может увеличиваться риск инфекции. Не рекомендуется введение живых вакцин младенцам в течение 16 недель после получения матерью последней дозы этанерцепта.

Грудное вскармливание

Этанерцепт проникает в женское грудное молоко после подкожного введения. Поскольку иммуноглобулины, как и многие другие лекарственные препараты, могут проникать в женское грудное молоко, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить прием препарата Энбрел® во время грудного вскармливания, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для матери.

Репродуктивная функция

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

Способ применения и дозы

Подкожно.

Лечение препаратом Энбрел® должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического полиартрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита или псориаза.

Энбрел® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора, в дозировке 25 мг рекомендован пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей.

Перед приготовлением восстановленного раствора и введением препарата необходимо внимательно изучить инструкцию по его применению, которая находится в конце данного раздела.

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Применение препарата в дозе 25 мг один раз в неделю может быть менее эффективным и даст более медленный эффект.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Псориаз

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Возможно введение 50 мг препарата один раз в неделю путем однократной подкожной инъекции или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно. В качестве альтернативы можно применять Энбрел® по 50 мг дважды в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения Энбрел® следует вводить в дозе 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю. Терапию следует проводить до достижения ремиссии и, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов. В некоторых случаях продолжительность лечения может составить более 24 недель.

У взрослых пациентов в зависимости от оценки врача и индивидуальных особенностей пациента терапию можно проводить непрерывно или с перерывами.

При необходимости повторного назначения препарата Энбрел®, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Дети

У детей доза препарата Энбрел® рассчитывается исходя из массы тела пациента.

У детей с массой тела менее 62,5 кг следует применять Энбрел® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг.

Дети с массой тела 62,5 кг и более могут использовать Энбрел® в лекарственной форме раствор для подкожного введения в виде шприцев или шприц-ручек для одноразового использования.

Ювенильный идиопатический полиартрит (дети в возрасте 2 лет и старше)

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Распространенный олигоартрит (дети старше 2 лет)

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Псориатический артрит (подростки старше 12 лет)

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Артрит, ассоциированный с энтезитами (подростки старше 12 лет)

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Псориаз (дети в возрасте 6 лет и старше)

Доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг). Препарат вводится один раз в неделю, длительность терапии составляет не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается ответа на проводимую терапию.

При необходимости повторного назначения препарата Энбрел®, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Доза препарата – 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

В случае пропуска дозы в положенное время, необходимо ввести препарат сразу же, как только об этом вспомнили, но при условии, что следующая инъекция должна быть не ранее, чем через день. В противном случае необходимо пропустить забытую инъекцию. Пациентам следует продолжать вводить препарат в обычный день (дни). Если пациент не вспомнит день, когда должна быть сделана следующая инъекция, проинструктируйте пациента не принимать двойную дозу.

Нарушение функции печени и почек: нет необходимости корректировать дозу.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНБРЕЛ®

Введение

Не пытайтесь использовать препарат Энбрел®, пока Вы не уверены, что поняли, как его правильно приготовить и ввести.

Пациенты или их родители / опекуны, которые будут проводить инъекции, должны быть проинформированы о том, как правильно проводить инъекцию. В случае, если в дальнейшем инъекции будут проводиться самим пациентом или его родителями / опекуном, то первое введение необходимо осуществить под контролем квалифицированного медицинского персонала.

Не смешивайте этот препарат для инъекций вместе с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Инструкции по хранению препарата Энбрел[®], включая восстановленный раствор, находятся в разделе «Условия хранения».

Подготовка к введению препарата

- Тщательно вымойте руки.
- Выберите чистую хорошо освещенную плоскую рабочую поверхность.
- Пластиковая упаковка для введения одной дозы препарата должна содержать предметы, перечисленные ниже. (Если в пластиковой упаковке не хватает какого-либо предмета, не используйте его и свяжитесь с фармацевтом). Используйте только перечисленные предметы. **НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ** другие шприцы.

1 флакон, содержащий лиофилизат препарата Энбрел[®]

1 шприц, содержащий прозрачный бесцветный растворитель (вода для инъекций)

1 инъекционная игла

1 адаптер для флакона

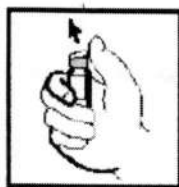
2 спиртовые салфетки

Проверьте срок годности (месяц и год) на маркировке флакона и шприца. Их не следует использовать по истечении указанного срока.

Приготовление дозы препарата Энбрел[®] для инъекции

- Достаньте содержимое пластиковой упаковки.
- Удалите пластиковый колпачок с флакона (см. рисунок 1). **НЕ СНИМАЙТЕ** резиновую пробку и алюминиевое кольцо вокруг горлышка флакона.

Рисунок 1



- С помощью чистой спиртовой салфетки протрите резиновую пробку на флаконе с препаратом Энбрел®. После обработки не прикасайтесь к ней руками и не допускайте ее контакта с какой-либо поверхностью.
- Поставьте флакон в вертикальное положение на чистую плоскую поверхность.
- Удалите бумажное покрытие с упаковки с адаптером для флакона.
- Не вынимая адаптер из пластиковой упаковки, поместите его на флакон с препаратом Энбрел® таким образом, чтобы острое адаптера было в центре приподнятого круга на крышке флакона (см. рисунок 2).
- Одной рукой прочно держите флакон на плоской поверхности. Другой рукой надавите на упаковку с адаптером по направлению СТРОГО ВНИЗ, пока не почувствуете, что острое адаптера прошло через крышку флакона, и НЕ ПОЧУВСТВУЕТЕ и НЕ УСЛЫШИТЕ, КАК ОБОДОК АДАПТЕРА ПОПАЛ НА МЕСТО (см. рисунок 3). НЕ НАДАВЛИВАЙТЕ на адаптер под углом (см. рисунок 4). Важно, чтобы острое адаптера полностью прошло через крышку флакона.

Рисунок 2

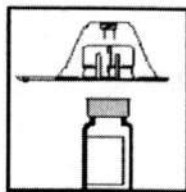


Рисунок 3

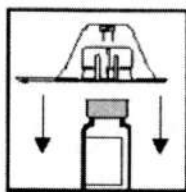


Рисунок 4

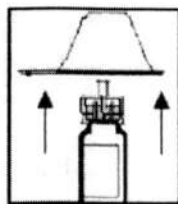


ПРАВИЛЬНО

НЕПРАВИЛЬНО

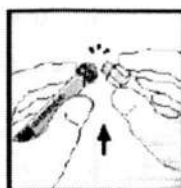
- Держа флакон в одной руке, удалите пластиковую упаковку с адаптера для флакона (см. рисунок 5).

Рисунок 5



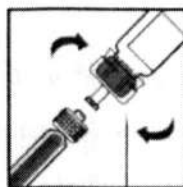
- Отломите защитный колпачок шприца с растворителем по месту перфорации колпачка. Делайте это, поочередно отгибая колпачок вверх и вниз до тех пор, пока колпачок не отломится по месту перфорации (см. рисунок 6). НЕ УДАЛЯЙТЕ часть белого колпачка, оставшуюся на шприце.

Рисунок 6



- Не используйте шприц, если кончик колпачка уже отломан по перфорированной линии. Возьмите другую упаковку.
- Держа шприц за стеклянный цилиндр (но не за белый колпачок) в одной руке и адаптер для флакона (но не сам флакон) в другой, соедините шприц с адаптером для флакона, вставив кончик в отверстие и повернув по часовой стрелке до полного соединения (см. рисунок 7).

Рисунок 7

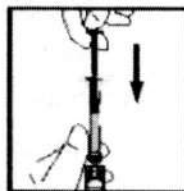


Добавление растворителя

- Держа флакон вертикально на плоской поверхности, ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО надавите на поршень, пока весь растворитель не окажется во флаконе. Это поможет снизить образование пены (множества пузырьков) (см. рисунок 8).

- После добавления растворителя в препарат Энбрел® поршень может подняться самостоятельно. Это нормально и связано с давлением воздуха.

Рисунок 8



- Не отсоединяя шприц, аккуратно вращайте флакон, чтобы растворить порошок (см. рисунок 9). НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ флакон. Дождитесь полного растворения порошка (обычно это занимает менее 10 минут). Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета, без комков, хлопьев или частиц. Во флаконе может остаться немного белой пены, это нормально.

НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ препарат Энбрел®, если порошок во флаконе не растворился в течение 10 минут. Возьмите новую пластиковую упаковку с препаратом.

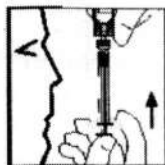
Рисунок 9



Как набрать раствор препарата Энбрел® из флакона

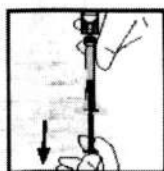
- Не отсоединяя шприц от флакона и адаптера для флакона, поднимите флакон до уровня глаз, держа его вверх дном. Надавите на поршень, чтобы он полностью вошел в шприц (см. рисунок 10).

Рисунок 10



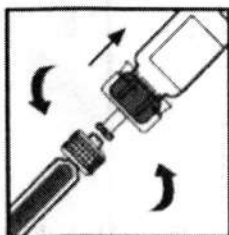
- Затем медленно потяните за поршень, чтобы набрать жидкость в шприц (см. рисунок 11). Для взрослых пациентов наберите весь раствор, если ваш лечащий врач не рекомендовал вам иную дозировку. Для детей - наберите лишь необходимую часть раствора, как указал врач вашего ребенка. После того как вы набрали требуемую дозу препарата Энбрел®, в шприце может остаться воздух. Не беспокойтесь об этом, поскольку вы удалите воздух из шприца позже.

Рисунок 11



- Держа флакон вверх дном, открутите шприц от адаптера, повернув его против часовой стрелки (см. рисунок 12).

Рисунок 12



- Положите наполненный шприц на чистую ровную поверхность. Убедитесь, что кончик

шприца ничего не касается. Будьте осторожны и не надавите на поршень. (Примечание: после завершения этих действий, во флаконе может остаться небольшое количество жидкости – это нормально).

Как надеть иглу на шприц

- Игла помещена в пластиковый контейнер для сохранения ее стерильности.
- Чтобы открыть пластиковый контейнер, держите его короткий широкий конец в одной руке. Другой рукой возьмите более длинную часть контейнера.
- Чтобы сломать пломбу, потяните более длинную часть вниз, а затем вверх, пока она не отломится (см. рисунок 13).

Рисунок 13



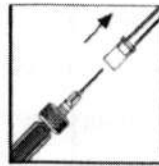
- После того как пломба сломана, удалите короткую широкую часть пластикового контейнера.
- Игла останется в длинной части упаковки.
- Держа иглу и контейнер в одной руке, возьмите шприц и вставьте кончик шприца в отверстие иглы.
- Присоедините шприц к игле, повернув его по часовой стрелке до полного соединения (см. рисунок 14).

Рисунок 14



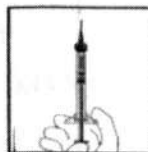
- Удалите колпачок с иглы, потянув за него; старайтесь не задеть иглу и не допустите контакта иглы с чем-либо (см. рисунок 15). Постарайтесь не сгибать и не крутить колпачок при удалении, чтобы не повредить иглу.

Рисунок 15



- Держа шприц вертикально, удалите пузырьки воздуха, медленно нажимая на поршень, пока весь воздух не выйдет из шприца (см. рисунок 16).

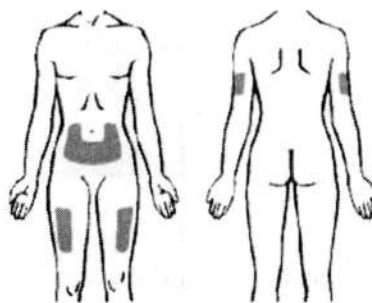
Рисунок 16



Выбор места инъекции

- Рекомендуются три места для введения препарата Энбрел®: (1) передняя поверхность средней трети бедра; (2) живот, кроме области размером 5 см вокруг пупка; (3) наружная поверхность плеча (см. рисунок 17). Если вы делаете инъекцию себе, не следует использовать наружную поверхность плеча.

Рисунок 17

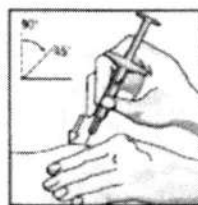


- Каждую инъекцию следует выполнять в новое место. Место каждой новой инъекции должно быть на расстоянии не менее 3 см от места предыдущих инъекций. **НЕ ВВОДИТЕ** препарат в участки, в которых есть болезненность, покраснение кожи, кровоподтек или уплотнение. Не вводите в участки со шрамами или растяжками. (Может оказаться полезным записывать места предыдущих инъекций).
- Если вы или ваш ребенок болен псориазом, старайтесь не вводить препарат непосредственно в участки, приподнятые над поверхностью кожи, утолщенные, покрасневшие или в очаги с шелушением («псориатические бляшки»).

Подготовка места инъекции и введение раствора Энбрел®

- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить Энбрел®, чистой спиртовой салфеткой. **НЕ КАСАЙТЕСЬ** этой области до выполнения инъекции.
- Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте ее. Второй рукой держите шприц, как карандаш. Старайтесь не дотрагиваться до очищенной поверхности кожи.
- Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90° (см. рисунок 18). Со временем вы найдете угол, наиболее удобный для ребенка. Старайтесь не вводить иглу в кожу слишком медленно или с чрезмерным усилием.

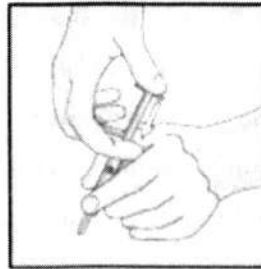
Рисунок 18



- После того, как игла полностью войдет в кожу, выпустите складку кожи, которую вы держали. Свободной рукой придерживайте основание шприца, чтобы стабилизировать его положение. Затем надавите на поршень, чтобы ввести весь раствор с **медленной** постоянной

скоростью (см. рисунок 19).

Рисунок 19



- Когда шприц станет пустым, извлеките иглу из кожи; старайтесь держать ее под тем же углом, под которым ее вводили.
- Надавите ватным тампоном на место инъекции в течение 10 секунд. Может возникнуть небольшая кровоточивость. **НЕ ПРОТИРАЙТЕ** место инъекции. Можно наложить повязку.

Утилизация расходных материалов

- **НИКОГДА** не используйте шприц и иглы повторно. Утилизируйте иглы и шприц, следуя рекомендациям вашего врача, медицинской сестры или фармацевта.

Если у Вас есть вопросы, пожалуйста, обратитесь к врачу или медсестре, которые работают с препаратом Энбрел®.

Хранение раствора препарата Энбрел® в период между инъекциями

Раствор препарата Энбрел® рекомендуется использовать сразу после разведения. В случае, если раствор не используется сразу, его можно хранить в холодильнике (2 °C – 8 °C) в течение **6 часов**. В случае, если раствор не используется по истечении 6 часов, его следует уничтожить. После хранения в холодильнике, следует дать раствору нагреться до комнатной температуры.

Побочное действие

Краткие сведения о профиле 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), аллергические реакции, образование антител, зуд и повышение температуры.

При применении препарата Энбрел® были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, 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 разных 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.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

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

В рамках системно-органный класс нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Очень редко < 1/10 000	Частота неизвестна (невозможи о опреде- лить на основании имеющих- ся данных)
Инфекцион- ные и паразитар- ные заболевания	Инфекции (включая инфекции верхних дыхатель- ных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*		Серьезные инфекции (включая пневмонию, панникулит, бактериаль- ный артрит, сепсис и паразитар- ные инфекции)*	Туберкулез, оппортунист ические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозой- ные, бактериаль- ные, атипичные микобактер иальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*		Реактивация вируса гепатита В, листериоз
Доброкачест- венные, злокачест- венные и неуточнен- ные опухоли (включая кисты и полипы)			Немеланом- ные злокачест- венные опухоли кожи* (см. раздел «Особые указания»)	Злокачест- венная меланома (см. раздел «Особые указания»), лимфома, лейкоз		Карцинома Меркеля (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны крови и лимфатичес- кой системы			Тромбоци- топения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопе- ния*	Апластичес- кая анемия*	Гематофаго- цитарный синдром (синдром активации макрофагов) *
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергичес- кие реакции (см. раздел «Нарушения со стороны	Васкулит (включая васкулит с образова- нием	Серьезные аллергическ ие/анафлак тические реакции		Усугубление симптомов дерматомио- зита

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10\ 000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
		кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител *	антинейтрофильных цитоплазматических антител)	(включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз.		
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 «Особые указания»), периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелини-		

[illegible]

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10\ 000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника*			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангионевротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоподобная сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				Кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, волчаночно-подобный		

Системно-органный класс	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Очень редко < 1/10 000	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
				синдром		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*.	Пирексия				

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций»

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования 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 метотрекатом 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 псориазическим 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 бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® в двойных-слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было

зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного 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 «Особые указания»).

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% vs. 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, принимавших 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 самых последних, так и предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили транзиторный характер и при лечении повторно не развивались.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с бляшковидным 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 инфекционные заболевания

В плацебо контролируемых исследованиях повышение частоты серьезных инфекций (фатальных, угрожающих жизни, требующих госпитализацию или внутривенное применение антибиотиков) не наблюдалось. Серьезные инфекции, включавшие абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожной 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 метотрекатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрекатом 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 бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел®, включали воспаление подкожной 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 фатальных 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 «Особые указания»). 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 препарат Энбрел®, 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 половина летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустановленной этиологии и аспергиллезом (см. раздел «Особые указания»).

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 препарат Энбрел® (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 препарат Энбрел®, по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммуофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших препарат Энбрел®, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом Энбрел® 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 развития панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел «Особые указания»).

Интерстициальные заболевания легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) 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 (доля пациентов) 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 $< 1000/\text{мм}^3$). Во время нейтропении у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Повышение активности печеночных ферментов

В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов у пациентов, получавших 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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов составляла 4,18% (категория частоты «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем

показаниям частота (доля пациентов) 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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита составляла 0,24% (категория частоты «нечасто»).

Побочные реакции у детей

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В целом частота и виды побочных реакций 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 полиартритом 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 «Особые указания»), 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-год), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-год).

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

В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи воспалительного заболевания кишечника и увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получавших лечение препаратом Энбрел[®], включая очень незначительное количество случаев, свидетельствующих о возобновлении реакций при повторном назначении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом

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

Передозировка

При передозировке препарата Энбрел[®], немедленно сообщите об этом врачу или фармацевту.

Сохраните картонную упаковку препарата Энбрел[®], даже если она пустая.

Максимальная доза препарата Энбрел[®] не установлена. В рамках клинического исследования здоровым добровольцам вводилась доза 60 мг/м², однократно, что не привело к развитию лимитирующей дозу токсичности.

При лечении пациентов с ревматоидным артритом не было зарегистрировано случаев превышения предельной токсичной дозы. Наивысшая доза, введенная внутривенно, составила 32 мг/м² с последующим подкожным введением 16 мг/м² дважды в неделю. Специфический антидот для препарата Энбрел[®] неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Анакинра

На фоне комбинированной терапии препаратом Энбрел[®] и анакинрой наблюдалось значительное повышение частоты развития серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с пациентами, которым вводили только препарат Энбрел[®] или только анакинру.

Совместное применение препарата Энбрел[®] и анакинры не показало клинического преимущества и поэтому не рекомендуется.

Абатацепт

Одновременное применение абатацепта и препарата Энбрел® сопровождалось повышением частоты серьезных нежелательных явлений. Данная комбинация лекарственных препаратов не продемонстрировала клинических преимуществ и поэтому не рекомендуется.

Сульфасалазин

У пациентов, которым на фоне лечения сульфасалазином вводили препарат Энбрел®, описано значительное снижение числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только препарат Энбрел® или только сульфасалазин.

Отсутствие взаимодействия

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий у пациентов с ревматоидным артритом при одновременном применении препарата Энбрел® с глюкокортикостероидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками или метотрексатом.

Метотрексат

Метотрексат не оказывает влияния на фармакокинетику этанерцепта. Влияние препарата Энбрел® на фармакокинетику метотрексата у человека не изучалось.

Дигоксин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Варфарин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Вакцинация

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения препаратом Энбрел®. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим препарат Энбрел®. Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Энбрел® дети и подростки по возможности получили все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок. У большинства пациентов с псориатическим артритом, получающих препарат Энбрел®, наблюдалось повышение В-клеточного иммунного ответа на пневмококковую полисахаридную вакцину, но титры в целом были несколько ниже, 2-х кратное увеличение титров наблюдалось у меньшего числа пациентов по сравнению с пациентами, не получающими препарат Энбрел®.

Особые указания

После прекращения приема препарата Энбрел[®], симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

Больные должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения препарата Энбрел[®], в ходе лечения и после окончания курса терапии, принимая во внимание среднюю продолжительность периода полувыведения этанерцепта, равную примерно 70 часам (7-300 часов).

При применении препарата Энбрел[®] сообщалось о сепсисе, туберкулезе, паразитарных инфекциях (включая вызванные простейшими организмами) и тяжелых инфекциях, в том числе оппортунистических, включая инвазивные грибковые инфекции, листериоз и легионеллез (некоторые с летальным исходом), вирусные инфекции (включая вызванные herpes zoster). Наиболее часто регистрируемые инвазивные грибковые инфекции были вызваны *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Неправильная диагностика перечисленных инфекций, особенно грибковых и других оппортунистических инфекций, приводила к запоздалому назначению необходимого лечения и, в некоторых случаях, летальному исходу. Во многих случаях пациенты получали терапию другими лекарственными средствами, в том числе иммунодепрессантами. При обследовании больных нужно принимать во внимание возможность развития у них оппортунистических инфекций, например, эндемичных микозов. Пациенты, у которых новые инфекции развиваются на фоне лечения препаратом Энбрел[®], должны находиться под тщательным наблюдением. **Прием препарата Энбрел[®] следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция.** Применение препарата Энбрел[®] требует осторожности у пациентов с частыми или хроническими инфекциями в анамнезе или имеющими сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию инфекций (например, тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет).

Безопасность и эффективность препарата Энбрел[®] у пациентов с хроническими инфекциями не оценивалась.

Туберкулез

На фоне терапии препаратом Энбрел[®] сообщалось о случаях активного туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез внелегочной локализации. Среди больных ревматоидным артритом, по всей видимости, отмечается более высокая частота развития туберкулезной инфекции.

Развитие туберкулезной инфекции может быть связано с реактивацией латентной инфекции, а также с развитием новой инфекции.

До начала терапии все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. Профилактику латентного туберкулеза следует начинать до начала терапии препаратом Энбрел®. Обследование должно включать детальное изучение анамнеза относительно заболевания туберкулезом или наличия контактов с туберкулезными больными в прошлом и данных о предшествующей или текущей иммуносупрессивной терапии. У всех пациентов должны быть выполнены необходимые скрининговые исследования, соответствующие локальным требованиям, и обязательно включающие: туберкулиновый кожный тест и рентгенографию легких. Следует учитывать возможность ложноотрицательного туберкулинового теста, особенно у больных в тяжелом состоянии или у пациентов с нарушенным иммунитетом. Также необходимо учитывать возможность развития туберкулеза у пациентов, у которых до начала терапии препаратом Энбрел® не было обнаружено признаков туберкулезной инфекции. Лечащий врач должен контролировать состояние больного на предмет появления признаков туберкулеза, в т.ч. у пациентов с изначально отрицательными результатами тестов на наличие туберкулезной инфекции.

Не следует применять препарат Энбрел® при наличии у пациента активного туберкулеза. В случае наличия неактивного туберкулеза перед началом терапии препаратом Энбрел® необходимо назначение стандартной противотуберкулезной терапии в соответствии с локальными рекомендациями. В этом случае должно быть тщательно проанализировано соотношение пользы и риска лечения препаратом Энбрел®.

Все больные должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу при появлении на фоне лечения препаратом Энбрел® или после него жалоб или симптомов, характерных для туберкулеза (например, упорного кашля, потери веса, субфебрилитета).

Активация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях активации вируса гепатита В у больных-носителей, которые получали ингибиторы ФНО, включая препарат Энбрел®. Большая часть этих случаев имела место у пациентов, одновременно получающих другие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, которые также могут способствовать реактивации вируса гепатита В. Перед применением препарата Энбрел® у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Энбрел® у больных-

носителей вируса гепатита В. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет признаков гепатита В. При появлении у них симптомов этого заболевания, следует обсудить возможность проведения специфической терапии.

Обострение гепатита С

Зарегистрированы случаи обострения гепатита С у пациентов, получавших терапию препаратом Энбрел[®], однако причинно-следственная связь с применением этанерцепта не доказана. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел[®] у пациентов с гепатитом С в анамнезе.

Аллергические реакции

Аллергические реакции часто сопутствуют приему препарата Энбрел[®]. При любых тяжелых аллергических или анафилактических реакциях следует немедленно прекратить прием препарата Энбрел[®] и начать соответствующее лечение.

Резиновая пробка шприца с растворителем содержит латекс (сухой натуральный каучук). Пациенты или лица, осуществляющие уход, должны проконсультироваться со своим врачом перед приемом препарата Энбрел[®], если предполагаются манипуляции с резиновой пробкой шприца с растворителем или введение препарата Энбрел[®] пациенту с известной или возможной чувствительностью (аллергией) к латексу. *Иммуносупрессия*

При терапии ингибиторами ФНО, в том числе препаратом Энбрел[®], существует возможность угнетения защитных механизмов организма человека против инфекций и злокачественных новообразований, поскольку ФНО участвует в процессах воспаления и модулирует клеточный иммунный ответ. Однако у взрослых больных ревматоидным артритом на фоне лечения препаратом Энбрел[®] не было выявлено случаев угнетения реакций отсроченной гиперчувствительности, падения уровня иммуноглобулина или изменения численности популяции клеток-эффекторов.

У детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в редких случаях развивалась ветряная оспа и симптомы асептического менингита, которые разрешались без осложнений. Пациентам, бывшим в контакте с больными ветряной оспой, следует временно прекратить прием препарата Энбрел[®] и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса *Varicella Zoster*.

Эффективность и безопасность лечения препаратом Энбрел[®] у больных с иммуносупрессией не изучались.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

В постмаркетинговом периоде (см. раздел «Побочное действие») были получены отчеты о различных злокачественных новообразованиях (включая карциному молочной железы и легкого, а также лимфому).

В ряде контролируемых клинических исследований лимфома чаще диагностировалась у пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, чем у пациентов, которые их не получали. С другой стороны, эти случаи были редкими, а период наблюдения за больными из плацебо-группы был короче, чем за пациентами, получающими лечение ингибиторами ФНО. Имеются сообщения о развитии лейкемии на фоне терапии ингибиторами ФНО. Существует высокий риск возникновения лимфомы и лейкемии у пациентов с ревматоидным артритом, являющимся длительным заболеванием, характеризующимся активным воспалением, что само по себе осложняет оценку риска. Последующий анализ клинических исследований этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом не подтвердил и не исключил повышения риска развития онкологических заболеваний на фоне применения этанерцепта. В соответствии с современными данными нельзя исключить возможный риск развития лимфом, лейкемии или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО.

Есть сообщения о развитии злокачественных новообразований (в половине случаев Ходжкинских и неходжкинских лимфом), часть которых имели летальный исход, у детей и подростков, получавших лечение ингибиторами ФНО, в том числе препаратом Энбрел®. Большинство пациентов получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В других случаях имели место различные злокачественные новообразования, включая редкие варианты, связанные с иммуносупрессией. При применении препарата необходимо учитывать риск развития злокачественных новообразований.

Рак кожи

Меланома и рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ), были зарегистрированы у больных, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая Энбрел®. Чаще всего РКНМ диагностируют у больных псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля.

Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуется периодическое обследование кожных покровов.

Образование аутоиммунных антител

Лечение препаратом Энбрел® может сопровождаться образованием аутоиммунных антител (см. раздел «Побочное действие»). Эти антитела не относятся к нейтрализующим и обычно

быстро исчезают. Не отмечено корреляции между образованием антител и клинической эффективностью препарата, а также частотой развития побочных реакций.

Единичные случаи формирования дополнительных аутоантител в сочетании с волчаночноподобным синдромом или сыпью, сходной с подострой формой красной волчанки или дискоидной формой красной волчанки (данные клинического обследования и биопсии) отмечались у пациентов, включая больных ревматоидным артритом с положительным ревматоидным фактором.

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении и очень редких случаях апластической анемии, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших препарат Энбрел®. Следует проявить осторожность при применении препарата Энбрел® у больных, с указаниями на заболевания крови в анамнезе. Все пациенты, их родственники/сиделки должны быть осведомлены о том, что, если у пациента во время приема препарата Энбрел® развиваются признаки и симптомы характерные для инфекции или гематологических нарушений (например, продолжительная лихорадка, ангина, синяки, кровотечение, бледность), им следует немедленно обратиться за медицинской помощью. У таких пациентов рекомендуется срочно провести обследование, включая полный анализ крови. При подтверждении диагноза гематологического заболевания, лечение препаратом Энбрел® следует прекратить.

Поражение ЦНС

Имеются редкие сообщения о развитии демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, получавших терапию этанерцептом. Были также очень редкие сообщения о развитии периферических демиелинизирующих полинейропатий (включая синдром Гийена-Барре). Исследований применения препарата Энбрел® у больных рассеянным склерозом проведено не было, однако исследования других ингибиторов ФНО при этом заболевании показали возможность его обострения. Перед началом терапии препаратом Энбрел® рекомендуется тщательно оценить соотношение «риск/польза», неврологический статус у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, в т.ч. недавно возникшими, а также у больных, имеющих повышенный риск развития демиелинизирующего заболевания.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Следует соблюдать осторожность в отношении применения препарата Энбрел® у пациентов с ХСН. Сообщалось о редких (< 0,1 %) случаях развития ХСН, в том числе у пациентов без

подтвержденного имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы. Некоторые из пациентов были моложе 50 лет. Данные ряда исследований позволяют предположить возможность ухудшения течения ХСН у пациентов, получающих Энбрел®.

Комбинированная терапия

Комбинация препарата Энбрел® и метотрексата не дала неожиданных результатов при исследовании безопасности. Долгосрочное изучение этого показателя продолжается. Данные по безопасности препарата Энбрел®, который назначали в комбинации с метотрексатом, были схожи с таковыми из отчетов о применении препарата Энбрел® и метотрексата в отдельности. Долгосрочная безопасность применения препарата Энбрел® в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами не исследована.

Изучения применения препарата Энбрел® в комбинации с другой системной терапией или фототерапией псориаза не проводилось.

Гранулематоз Вегенера

Частота развития различного типа злокачественных опухолей внекожной локализации была значительно выше у пациентов с гранулематозом Вегенера, получавших препарат Энбрел®, чем в контрольной группе.

Поэтому препарат Энбрел® не рекомендуется для лечения больных гранулематозом Вегенера.

Алкогольный гепатит

Применение этанерцепта для лечения алкогольного гепатита не рекомендуется.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Сообщалось о случаях гипогликемии на фоне терапии препаратом Энбрел® у пациентов, принимающих противодиабетические препараты, что требовало снижения их дозы.

Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой

Изучение влияния на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой при применении препарата Энбрел® не проводилось. В связи с этим, управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой следует с осторожностью.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 25 мг.

Лиофилизат, содержащий 25 мг этанерцепта во флакон из бесцветного стекла (типа I), укупоренный резиновой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным колпачком типа «флип-офф».

1,0 мл растворителя в шприц для однократного использования из бесцветного стекла (тип I) с резиновой пробкой и системой для контроля первого вскрытия.

1 флакон с лиофилизатом в комплекте с 1 шприцем, содержащим растворитель, 1 инъекционной иглой, 1 адаптером для флакона и 2 индивидуально упакованными спиртовыми салфетками помещают в пластиковую упаковку и запечатывают бумагой с адгезивным слоем.

4 пластиковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

Не замораживать.

Восстановленный раствор использовать в течение **6 часов**. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Произведено:

Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия (лиофилизат + растворитель)

Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пуорс, Бельгия

или

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Германия (растворитель)

Адрес: Шютценштр. 87 и 99-101, 88212 Равенсбург, Германия

Упаковано:

Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия

Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пуурсе, Бельгия

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк, США

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

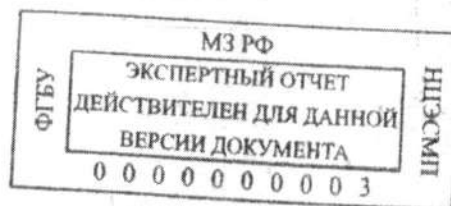
Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Менеджер по регистрации



Сидорова Е.А.



Стр. 40 из 40

139460

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энбрел®

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 25 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Бельгия НВ, Бельгия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие <u>Краткие сведения о профиле безопасности</u> 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), аллергические реакции, образование антител, зуд и повышение температуры.	Побочное действие <u>Краткие сведения о профиле безопасности</u> 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), аллергические реакции, образование антител, зуд и повышение температуры.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входной № 128855)

ПСР-00603109 от 24.07.2024

При применении препарата Энбрел® были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, 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 разных 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.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Следующий список нежелательных реакций основан на опыте применения препарата у взрослых пациентов в клинических

При применении препарата Энбрел® были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, 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 разных 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.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Следующий список нежелательных реакций основан на опыте применения препарата у взрослых пациентов в клинических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Эксперт № 4285654)

исследованиях и на опыте пострегистрационного применения препарата.

В рамках системно-органный класс нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).

исследованиях и на опыте пострегистрационного применения препарата.

В рамках системно-органный класс нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10\,000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Инфекционные и паразитарные	Инфекции (включая инфекции)		Серьезные инфекции (включая)	Туберкулез, оппортунистические		Реактивация вируса гепатита В,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 22.07.2024 № 14970

(Входящий МЗ №4285654)

заболевания	ни верхних дыхательных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*	ая пневмония, плеврит, бактериальный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*	инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*	листерия	заболевания	ни верхних дыхательных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*	ая пневмония, плеврит, бактериальный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*	инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*	листерия
Доброкачественные				Карциномы	Доброкачественные				Карциномы
Немеланомы				Злокачественные	Немеланомы				Злокачественные

нные, злокачественные и неуточненные опухоли (включая кисты и полипы)			ные злокачественные опухоли и кожи* (см. раздел «Особые указания»)	венная меланома (см. раздел «Особые указания»), лимфома, лейкоз		Меркеля (см. раздел «Особые указания»), саркома Капоши	нные, злокачественные и неуточненные опухоли (включая кисты и полипы)			ные злокачественные опухоли и кожи* (см. раздел «Особые указания»)	венная меланома (см. раздел «Особые указания»), лимфома, лейкоз		Меркеля (см. раздел «Особые указания»), саркома Капоши
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Апластическая анемия*	Гематофагитарный синдром (синдром активации макрофагов)*	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Апластическая анемия*	Гематофагитарный синдром (синдром активации макрофагов)*
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции (см. раздел «Нарушения со стороны	Васкулит (включая васкулит с образований)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции		Усугубление симптомов дерматомиозита	Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции (см. раздел «Нарушения со стороны	Васкулит (включая васкулит с образований)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции		Усугубление симптомов дерматомиозита

		ы кожи и подкож ных тканей» , вырабо тка аутоант ител*	антиней трофил ьных цитопл азма- тически х антител)	и (включ ая ангионе вро- тически й отек, бронхо- спазм), саркоид оз.					ы кожи и подкож ных тканей» , вырабо тка аутоант ител*	антиней трофил ьных цитопл азма- тически х антител)	и (включ ая ангионе вро- тически й отек, бронхо- спазм), саркоид оз.		
Наруше ния со сторон ы нервно й систем ы	Головн ая боль*			Явлени я, связанн ые с демиел инизац ией ЦНС, свидете льству ющие о рассеян ном склероз е или местны х демиел ини- зирующ их заболев			Наруше ния со сторон ы нервно й систем ы	Головн ая боль*			Явлени я, связанн ые с демиел инизац ией ЦНС, свидете льству ющие о рассеян ном склероз е или местны х демиел ини- зирующ их заболев		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий МЗ №4285654)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий МЗ №4285654)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий МЗ №4285654)

				я)), судоро жный присту п						я)), судоро жный присту п		
Наруше ния со сторон ы органа зрения			Увеит, склерит				Наруше ния со сторон ы органа зрения			Увеит, склерит		
Наруше ния со сторон ы сердца			Усугуб ле-ние симпто мов сердечн ой недоста точ- ности (см. раздел «Особы е указани я»)	Новый присту п застойн ой сердечн ой недоста точ- ности (см. раздел «Особы е указани я»)			Наруше ния со сторон ы сердца			Усугуб ле-ние симпто мов сердечн ой недоста точ- ности (см. раздел «Особы е указани я»)	Новый присту п застойн ой сердечн ой недоста точ- ности (см. раздел «Особы е указани я»)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий № 3 №4285654)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*			Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника*				Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника*			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*			Нарушения со стороны печени и желчевыводящих			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входным №3 №4285654)

путей							путей						
Наруше ния со сторон ы кожи и подкож ных тканей		Зуд, сыпь	Ангион евротич еский отек, псориаз (включ ая новый случай возникн ове-ния или обостре ние, а также пустуле з-ный псориаз с преиму ществе нным пораже нием кистей и стоп), крапив ница, псориаз опо- добная сыпь	Синдро м Стивен са — Джонс она, кожный васкули т (включ ая васкули т при гиперчу в- ствител ь- ности), многоф орм-ная эритема , лихено ид-ные реакци и	Токсич ес-кий эпидер мальный некрол из		Наруше ния со сторон ы кожи и подкож ных тканей		Зуд, сыпь	Ангион евротич еский отек, псориаз (включ ая новый случай возникн ове-ния или обостре ние, а также пустуле з-ный псориаз с преиму ществе нным пораже нием кистей и стоп), крапив ница, псориаз опо- добная сыпь	Синдро м Стивен са — Джонс она, кожный васкули т (включ ая васкули т при гиперчу в- ствител ь- ности), многоф орм-ная эритема , лихено ид-ные реакци и	Токсич ес-кий эпидер мальный некрол из	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящим МЗ №4285654)

[illegible]

* См. «Описание отдельных нежел

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования 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 метотрекатом 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 бляшковидным псoriasisом, получавших препарат Энбрел® в

ание
синяков

,
эритем
у, зуд,
боль и
припух
лость)*

* См. «Описание отдельных нежел

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования 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 метотрекатом 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входной № 128565)

двойных-слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного 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 «Особые указания»).

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% vs. 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, принимавших препарат Энбрел®, не проводилось. Большинство пациентов, которым назначали лечение по данному поводу, получали средства для

новообразований. В клинических исследованиях с участием 351 пациентов 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 бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® в двойных-слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного 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 «Особые указания»).

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% vs. 9%). Реакции в месте введения препарата, как правило,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий МЗ № 4285654)

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 самых последних, так и предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили транзиторный характер и при лечении повторно не развивались.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с бляшковидным 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 инфекционные заболевания

В плацебо контролируемых исследованиях повышение частоты серьезных инфекций (фатальных, угрожающих жизни, требующих госпитализацию или внутривенное применение антибиотиков) не наблюдалось. Серьезные инфекции, включавшие абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожной 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,

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, принимавших 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 самых последних, так и предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили транзиторный характер и при лечении повторно не развивались.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с бляшковидным 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 инфекционные заболевания

В плацебо контролируемых исследованиях повышение частоты серьезных инфекций (фатальных, угрожающих жизни, требующих госпитализацию или внутривенное применение антибиотиков) не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 22.07.2024 № 14970

(Подпись) М.З. №4285653

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 метотрекатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрекатом 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 бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел®, включали воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных-слепых и открытых исследованиях псориатического артрита была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония) у 1 пациента.

наблюдалось. Серьезные инфекции, включавшие абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожной 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 метотрекатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрекатом 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 бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом

Сообщалось о развитии серьезных и фатальных 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 «Особые указания»). 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 препарат Энбрел®, составляла 0,09%. Частота явлений с поправкой на воздействие препарата составляла 0,06 явлений на 100 пациенто-лет. В период пострегистрационного применения препарата приблизительно

Энбрел®, включали воспаление подкожной 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 фатальных 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 «Особые указания»). 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

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 половина летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустраненной этиологии и аспергиллезом (см. раздел «Особые указания»).

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 препарат Энбрел® (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%

микобактериальную инфекцию. В объединенных данных клинических исследований общая частота оппортунистических инфекций у 15 402 пациентов, получавших препарат Энбрел®, 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 половина летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустраненной этиологии и аспергиллезом (см. раздел «Особые указания»).

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

пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших препарат Энбрел®, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом Энбрел® 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 развития панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел «Особые указания»).

Интерстициальные заболевания легких

которых впервые был получен положительный результат теста на антиядерные антитела ($\geq 1:40$), была выше у пациентов, получавших препарат Энбрел® (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 препарат Энбрел®, по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших препарат Энбрел®, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом Энбрел® 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

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) 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 (доля пациентов) 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 $< 1000/\text{мм}^3$). Во время нейтропении у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы «Особые указания» и

или дискоидной формой красной волчанки.

Панцитопения и апластическая анемия

В период пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел «Особые указания»).

Интерстициальные заболевания легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) 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 (доля пациентов) 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
Входящий № 4285654

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Повышение активности печеночных ферментов

В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов у пациентов, получавших 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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов составляла 4,18% (категория частоты «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) 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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита составляла 0,24% (категория частоты «нечасто»).

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 $< 1000/\text{мм}^3$). Во время нейтропии у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Повышение активности печеночных ферментов

В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов у пациентов, получавших 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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов составляла 4,18% (категория частоты «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита у пациентов,

*Побочные реакции у детей**Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом*

В целом частота и виды побочных реакций 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 полиартритом 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 «Особые указания»), 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,

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 (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита составляла 0,24% (категория частоты «нечасто»).

*Побочные реакции у детей**Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом*

В целом частота и виды побочных реакций 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 полиартритом 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 «Особые указания»), аппендицит, гастроэнтерит, депрессию/расстройства личности, язвы кожи, эзофагит/гастрит, септический шок, вызванный стрептококками группы А, сахарный

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-год), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-год).

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

В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи воспалительного заболевания кишечника и увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получавших лечение препаратом Энбрел®, включая очень незначительное количество случаев, свидетельствующих о возобновлении реакций при повторном назначении препарата (см. раздел «Особые указания»).

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-год), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-год).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входной № 3 № 42856-24)

<i>Нежелательные явления у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом</i> В 48-недельном исследовании у 211 детей в возрасте от 4 до 17 лет с детским бляшечным псориазом зарегистрированные нежелательные явления были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.	В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи воспалительного заболевания кишечника и увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получавших лечение препаратом Энбрел®, включая очень незначительное количество случаев, свидетельствующих о возобновлении реакций при повторном назначении препарата (см. раздел «Особые указания»). <i>Нежелательные явления у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом</i> В 48-недельном исследовании у 211 детей в возрасте от 4 до 17 лет с детским бляшечным псориазом зарегистрированные нежелательные явления были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.
Срок годности 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.	Срок годности 4 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Руководитель отдела регистрации



С.А. Осипова

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2024 № 14970
(Входящий МЗ №4285654)