



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛП-007057

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	31.05.2021
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	18.09.2023
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Ривия®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Этанерцепт
Лекарственная форма	раствор для подкожного введения
Дозировка	50 мг/мл
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
этанерцепт 50 мг, вспомогательные вещества (глицин, натрия хлорид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций, натрия гидроксид, сахароза, натрия цитрата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат)	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	[раствор для подкожного введения, 50 мг/мл (шприц) 0.5/1.0 мл x 4/8/24 + салфетка спиртовая x 4/8/24] x 1 (пачка картонная) [раствор для подкожного введения, 50 мг/мл (шприц в автоинжекторе) 1.0 мл x 4/8/24 - салфетка спиртовая x 4/8/24] x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП-007057-310521

050901

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения

Производитель (Все стадии производства)

Общество с ограниченной ответственностью
(ООО "ПСК Фарма") "ПСК Фарма", Россия

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 2

Заместитель Министра



С.В. Глаголев

(подпись)

М.П.



ЛП-007057 от 18.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17836
(Входящий МЗ №4244413)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Ривия®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-007057

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Ривия®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Этанерцепт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения

СОСТАВ НА 1 мл:

Действующее вещество:

Этанерцепт 50,0 мг

Вспомогательные вещества:

Глицин 5,6 мг

Натрия цитрата дигидрат 4,5 мг

Натрия дигидрофосфата дигидрат 2,6 мг

Сахароза 10,0 мг

Натрия хлорид 3,8 мг

6М раствор хлористоводородной кислоты до pH 6,1 – 6,5

или 5М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций до 1,0 мл

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или с небольшой опалесценцией от бесцветного до желтоватого цвета раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: фактор 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 пациентов с псориатическим артритом, а также в плазме крови и синовиальных тканях пациентов с

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 изменениях 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 пациентов с активным псориатическим артритом препарат Ривия® ингибирует прогрессирование структурных повреждений, улучшает физическую активность и снижает вероятность развития поражения периферических суставов.

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

Фармакокинетика

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

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 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 пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и псориазом сходны.

Доза препарата 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 уровень этанерцепта в сыворотке крови примерно одинаков, а у детей младшего возраста он 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 Этанерцепт, 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 Этанерцепт вводился в дозе 25 мг 2 раза в неделю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматоидный артрит

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

Препарат Ривия® может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата.

Препарат Ривия® 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 старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение распространенного олигоартрита у детей и подростков в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение псориатического артрита подростков в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у подростков в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, 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 спондилоартрита

Анкилозирующий спондилит

Лечение взрослых с 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 старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг 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.
- Пациенты в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг.

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 ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины, способные к деторождению

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать соответствующий способ контрацепции во избежание наступления беременности в течение терапии препаратом Ривия® 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 абортов, 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 Ривия® во время беременности возможно только при очевидной необходимости.

Этанерцепт проникает в плаценту и обнаруживается в сыворотке крови младенцев, матери которых получали терапию этанерцептом 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 Ривия® 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 Ривия® должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического полиартрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита или псориаза.

Препарат используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг.

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

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Ривия® 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.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза - 25 мг препарата Ривия® 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 Ривия® 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 Ривия® 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 Ривия® 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.

В качестве альтернативы можно применять препарат Ривия® по 50 мг дважды в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения препарат Ривия® 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 Ривия® следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Длительность терапии у некоторых пациентов может превышать 24 недели.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Дети (в возрасте старше 12 лет и имеющие массу тела 62,5 кг и более)

Ювенильный идиопатический полиартрит (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг)

У данной группы пациентов препарат Ривия® применяют как у взрослых: 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 50 мг один раз в неделю.

Распространенный олигоартрит (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг)

У данной группы пациентов препарат Ривия® применяют как у взрослых: 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 50 мг один раз в неделю.

Псориатический артрит (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг)

У данной группы пациентов препарат Ривия® применяют как у взрослых: 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 50 мг один раз в неделю.

Артрит, ассоциированный с энтезитами (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг)

У данной группы пациентов препарат Ривия® применяют как у взрослых: 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 50 мг один раз в неделю.

Псориаз (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг)

Разовая доза препарата Ривия® составляет 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 Ривия®, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Разовая доза препарата составляет 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:

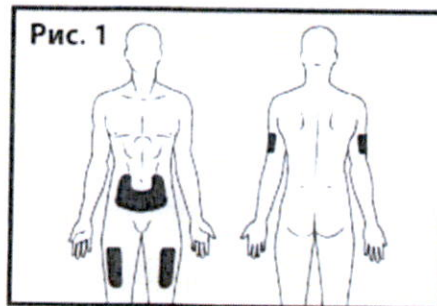
Нет необходимости корректировать дозу.

Ниже представлены инструкции по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Ривия®.

Выбор места инъекции

- Рекомендуются три места для введения препарата Ривия®: передняя поверхность средней трети бедра; живот, кроме области размером 5 см вокруг пупка; наружная поверхность

плеча (см. рис. 1). Если вы делаете инъекцию себе, не следует использовать наружную поверхность плеча.



- 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 ребенок болеет псориазом, старайтесь не вводить препарат непосредственно в участки, приподнятые над поверхностью кожи, утолщенные, покрасневшие или в очаги с шелушением ("псориатические бляшки").

Инструкция по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Ривия® в шприце

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.

Подготовка к инъекции

Этот препарат нельзя смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими препаратами!

- Извлеките картонную коробку с предварительно заполненными шприцами с препаратом Ривия® из холодильника и поместите ее на чистую хорошо освещенную и ровную рабочую поверхность. Возьмите один предварительно заполненный шприц. Не встряхивайте шприц! Поместите картонную коробку с оставшимися предварительно заполненными шприцами обратно в холодильник.

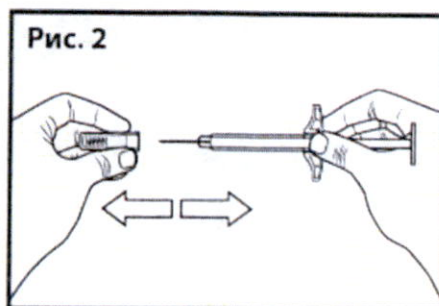
- Оставьте шприц с раствором препарата Ривия® на 15-30 минут, чтобы он нагрелся до комнатной температуры. Не снимайте колпачок с иглы шприца, пока он не достигнет

комнатной температуры. Не подогревайте препарат Ривия® каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде).

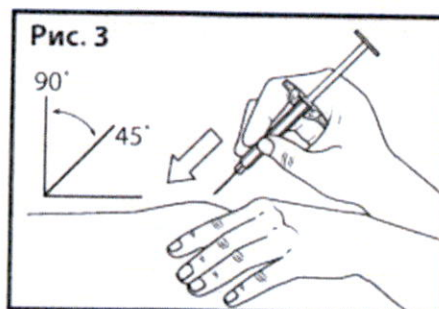
- Вымойте руки с мылом в теплой воде.
- Убедитесь, что раствор в шприце прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый. В противном случае не вводите раствор. Используйте другой шприц, предварительно заполненный препаратом Ривия®.
- Вам также понадобятся: спиртовая салфетка и ватный шарик или марлевая салфетка.

Подготовка участка кожи и введение раствора

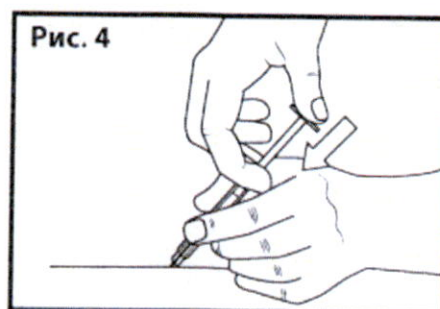
- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить препарат Ривия®, чистой спиртовой салфеткой. **Не касайтесь** этой области до выполнения инъекции.
- Снимите колпачок с иглы, с силой потянув его со шприца (см. рис. 2). **Соблюдайте осторожность, не сгибая и не перекручивая колпачок во время удаления, чтобы не повредить иглу.**
- При удалении колпачка на конце иглы может появиться капля жидкости; это допустимо.
- Не касайтесь иглы и избегайте ее соприкосновения с любой другой поверхностью. Не касайтесь поршня и не надавливайте на него. Это может привести к вытеканию жидкости из шприца.



- Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте ее. Второй рукой держите шприц, как карандаш.
- Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90° (см. рис. 3). Со временем вы найдете угол, наиболее удобный при введении. Старайтесь не вводить иглу в кожу слишком медленно или с чрезмерным усилием.



- 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. рис. 4).



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

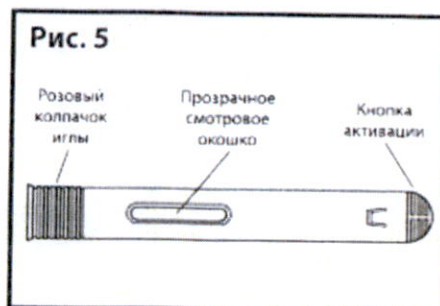
Утилизация отходов

- Предварительно заполненный шприц предназначен только для одноразового применения. **Никогда** не используйте шприц и иглу повторно, **никогда** не надевайте колпачок на иглу повторно. Утилизируйте иглу и шприц в соответствии с указаниями Вашего врача или медсестры.

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

Инструкция по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Ривия® в автоинжекторе

- Не пытайтесь выполнить инъекцию самостоятельно, если вы не поняли, как следует надлежащим образом использовать автоинжектор. При наличии у вас вопросов, касающихся инъекции, пожалуйста, задайте их врачу или медицинской сестре.



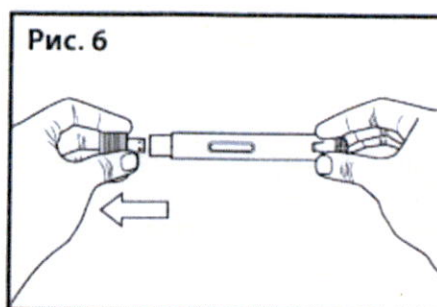
Этап 1. Подготовка к введению препарата

- Выберите чистую, хорошо освещенную, плоскую рабочую поверхность.
- Соберите следующие предметы, которые необходимы для выполнения инъекции, и поместите их на рабочую поверхность:
 - а. Один предварительно наполненный автоинжектор и одну спиртовую салфетку (извлеките их из картонной пачки с автоинжекторами, которую вы храните в холодильнике). Не встряхивайте при этом автоинжектор.
 - б. Один ватный шарик или марлевую салфетку.
- Оцените состояние раствора в автоинжекторе через прозрачное смотровое окошко. Допустимо вводить только прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый раствор, не содержащий видимых частиц. В противном случае следует использовать другой автоинжектор, а затем обратиться за помощью к врачу или медицинской сестре.
- Не снимая розового колпачка иглы, подождите приблизительно 15-30 минут, чтобы раствор препарата в автоинжекторе согрелся до комнатной температуры. Это позволит повысить комфортность инъекции. Не согревайте автоинжектор другим способом. Всегда кладите автоинжектор в места, недоступные для детей.
- Пока раствор в автоинжекторе согревается до комнатной температуры, прочтите сведения о мероприятиях Этапа 2 (приведенные ниже), и выберите место введения.

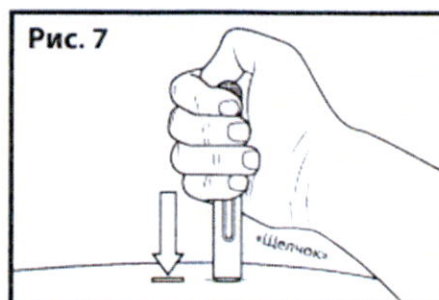
Этап 2. Введение препарата

- После согревания раствора до комнатной температуры в течение приблизительно 15-30 минут, вымойте руки мылом и водой.

- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить препарат Ривия®, чистой спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. **Не касайтесь** этой области до выполнения инъекции.
- Достаньте автоинжектор, снимите с него колпачок, потянув его прямо на себя (см. рис. 6). Во избежание повреждения иглы, закрытой колпачком, не наклоняйте колпачок, снимая его, и не пытайтесь надеть его снова после снятия. После удаления колпачка иглы вы увидите зеленый защитный экран, слегка выступающий за край автоинжектора. Сама игла будет оставаться внутри автоинжектора до момента ее активации.



- Осторожно соберите кожу в складку между большим и указательными пальцами свободной руки — это позволит упростить введение препарата и сделать его более комфортным. Старайтесь не дотрагиваться до очищенной поверхности кожи.
- Не оказывая давления на кнопку активации, расположенную в верхней части автоинжектора, установите ее под прямым углом (90°) к месту введения и плотно прижмите ее открытый конец к коже таким образом, чтобы защитный экран полностью ушел внутрь автоинжектора. При этом будет определяться легкое вдавление кожи (см. рис. 7). Необходимо помнить, что кнопка активации будет оставаться заблокированной, что не позволит активировать автоинжектор до тех пор, пока защитный экран не окажется полностью внутри автоинжектора.

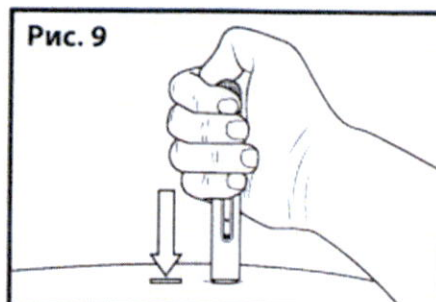
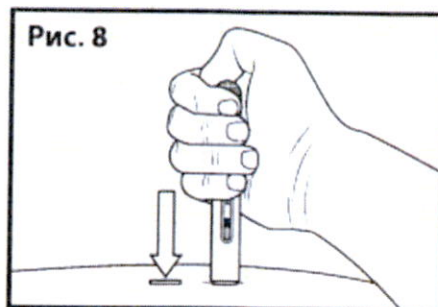


- Плотно прижмите автоинжектор к коже и убедитесь, что зеленый защитный экран полностью вошел внутрь нее (вы услышите щелчок). Для выполнения инъекции нажмите и

сразу отпустите белую кнопку, расположенную в верхней части автоинжектора. Продолжайте удерживать автоинжектор плотно прижатым к коже, пока в смотровом окне вы не увидите, что розовый плунжер шприца полностью опустился (рис. 8 и рис. 9).

Примечание: после старта инъекции уберите палец с кнопки активации. Для полного введения препарата не требуется удерживать кнопку в нажатом состоянии.

- После полного опускания розового плунжера инъекция завершается (см. рис. 9), и вы сможете ослабить давление на кожу, по мере чего защитный экран автоматически выдвинется и закроет иглу.



Не пытайтесь использовать данный автоинжектор повторно, также не начинайте использовать новый автоинжектор, не посоветовавшись с медицинской сестрой или фармацевтом.

- При появлении капель крови в месте введения прижмите ватный шарик или марлевую салфетку к месту инъекции и удерживайте их в течение 10 секунд. Не трите место инъекции.

Этап 3. Утилизация использованного автоинжектора

- Автоинжектор предназначен только для однократного использования, поэтому его повторное применение не допускается. Утилизация использованных автоинжекторов должна производиться в соответствии с инструкциями врача, медицинской сестры или фармацевта.

При наличии у вас вопросов, пожалуйста, задайте их врачу или медицинской сестре, имеющему опыт работы с препаратом Ривия®.

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 этанерцепта 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 этанерцептом. Отчеты включали сообщения о летальных и угрожающих жизни инфекциях и сепсисе. Были также зарегистрированы случаи разных злокачественных новообразований при применении этанерцепта, 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 этанерцепта 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

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

Побочные реакции в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $<1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); очень редкие ($<1/10\ 000$); частота неизвестна (нельзя определить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

очень часто – инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, цистит, инфекции кожи)*;

нечасто – серьезные инфекции (включая пневмонию, панникулит, бактериальный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*;

редко – туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные и атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и заболевания, вызванные *Legionella*)*;

частота неизвестна – реактивация вируса гепатита В, листериоз.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

нечасто – немеланомные злокачественные опухоли кожи* (см. раздел «Особые указания»);

редко – злокачественная меланома (см. раздел «Особые указания»), лимфома, лейкоз;

частота неизвестна – карцинома Меркеля (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения;

редко – панцитопения*;

очень редко – апластическая анемия*;

частота неизвестна – гемофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов)*.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – аллергические реакции (см. подраздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), образование аутоантител*;

нечасто – васкулит (включая васкулит с образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител);

редко – серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз;

частота неизвестна – усугубление симптомов дерматомиозита.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль*;

редко – 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 демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию, мультифокальную моторную нейропатию (см. раздел «Особые указания»), судорожный приступ.

Нарушения со стороны органов зрения:

нечасто – увеит, склерит.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – усугубление симптомов сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»);

редко – новый приступ застойной сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

нечасто – воспалительное заболевание кишечника*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности печеночных ферментов*;

редко – аутоиммунный гепатит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – зуд, сыпь;

нечасто – ангионевротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоподобная сыпь;

редко – синдром Стивенса-Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции;

очень редко – токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

редко – кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, волчаночноподобный синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль, припухлость)*;

часто – пирексия.

*См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

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 этанерцептом в ходе клинических исследований продолжительностью до 6 лет, включая

231 пациента, в течение 2 лет получавших лечение этанерцептом в комбинации с метотрексатом в исследовании с активным контролем. Полученные в этих клинических исследованиях значения частоты и заболеваемости соответствовали значениям, ожидаемым для исследуемой популяции. В клинических исследованиях продолжительностью до 2 лет с участием 240 пациентов с псориатическим артритом, получавших этанерцепт, 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 этанерцепт. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшковидным псориазом, получавших этанерцепт 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 этанерцептом 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 этанерцепт, 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 реакции в месте введения препарата, в группах, принимавших этанерцепт, 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 реакции 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 этанерцептом, 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 госпитализации или внутривенного применения 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 этанерцептом до 48 месяцев. В 2-х летнем исследовании с активным контролем, в течение которого пациенты получали монотерапию этанерцептом, монотерапию метотрексатом или этанерцепт в комбинации с метотрексатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение этанерцепта в комбинации с метотрексатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с бляшковидным псориазом, получавших этанерцепт и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение этанерцептом, 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.

Сообщалось о развитии серьезных и фатальных инфекций при применении этанерцепта, которые были вызваны бактериями, микобактериями (включая туберкулез), вирусами и грибами. В некоторых случаях инфекции развивались в течение нескольких недель после начала лечения этанерцептом 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 этанерцептом может повышать смертность у пациентов с подтвержденным сепсисом.

При лечении этанерцептом отмечалось развитие оппортунистических инфекций, включая инвазивную грибковую, паразитарную (в том числе вызванную простейшими), вирусную (в том числе *herpes zoster*), бактериальную (в том числе вызванную листериями и легионеллами), а также атипичную микобактериальную инфекцию. В объединенных данных клинических исследований общая частота оппортунистических инфекций у 15 402 пациентов, получавших этанерцепт, составляла 0,09 %. Частота явлений с поправкой на воздействие препарата составляла 0,06 явлений на 100 пациенто-лет. В период пострегистрационного применения препарата приблизительно половина всех клинических случаев оппортунистических инфекций во всем мире была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Чаще всего регистрировались инвазивные грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Более половины летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями 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 этанерцепт (11 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5 %). Доля пациентов, у которых впервые отмечалась выработка антител к двуспиральной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с 4 % пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммуофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с отсутствием антител к двуспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших этанерцепт, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом этанерцепт

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 явления 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 этанерцептом и анакинрой, наблюдалась более высокая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с применением этанерцепта 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 «Взаимодействия 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 мягкой 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 этанерцептом после 3 месяцев исследования (часть I, 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 этанерцепта 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 этанерцепт в течение 3 месяцев, в сравнении с 349 взрослыми пациентами с ревматоидным артритом. Эти явления включали головную боль (19% пациентов, 1,7 явления на пациенто-год), тошноту (9%, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19%, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13%, 0,74 явления на пациенто-год).

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

В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи воспалительного заболевания кишечника и увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получавших лечение этанерцептом, включая очень незначительное количество случаев, свидетельствующих о возобновлении реакций при повторном назначении этанерцепта (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 Ривия® немедленно сообщите врачу или медицинской сестре. Сохраните картонную упаковку препарата Ривия®, даже если она пустая.

Максимальная доза препарата Ривия® не установлена. В рамках клинического исследования здоровым добровольцам вводилась доза 60 мг/м^2 , 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/м^2 с последующим подкожным введением 16 мг/м^2 дважды в неделю. Специфический антидот для препарата Ривия® неизвестен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Анакинра

На фоне комбинированной терапии этанерцептом и анакинрой наблюдалось значительное повышение частоты развития серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с пациентами, которым вводили только этанерцепт или только анакинру.

Совместное применение этанерцепта и анакинры не показало клинического преимущества и поэтому не рекомендуется.

Абатацепт

Одновременное применение абатацепта и этанерцепта 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 этанерцепт, описано значительное снижение числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только этанерцепт или только сульфасалазин.

Отсутствие взаимодействия

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий при одновременном применении этанерцепта с глюкокортикостероидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками или метотрексатом.

Метотрексат

Метотрексат не оказывает влияния на фармакокинетику этанерцепта. Влияние препарата Этанерцепт 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 этанерцептом. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим этанерцепт. Рекомендуется, чтобы до начала лечения этанерцептом дети и подростки по возможности получили все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок.

У большинства пациентов с псориатическим артритом, получающих этанерцепт, наблюдалось повышение В-клеточного иммунного ответа на пневмококковую полисахаридную вакцину, но титры в целом были несколько ниже, двукратное увеличение титров наблюдалось у меньшего числа пациентов по сравнению с пациентами, не получающими этанерцепт.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

После прекращения приема препарата Ривия®, симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

Пациенты должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения препарата Ривия®, 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 этанерцепта сообщалось о сепсисе, туберкулезе, паразитарных инфекциях (включая вызванных 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 пациентов нужно принимать во внимание возможность развития у них оппортунистических инфекций, например, эндемичных микозов. Пациенты, у которых новые инфекции развиваются на фоне лечения препаратом, должны находиться под тщательным наблюдением. **Прием препарата Ривия® следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция.** Применение препарата Ривия® 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 этанерцепта у пациентов с хроническими инфекциями не оценивались.

Туберкулез

На фоне терапии этанерцептом сообщалось о случаях активного туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез внелёгочной локализации. Среди пациентов с 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. 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 пациентов в тяжелом состоянии или пациентов с нарушенным иммунитетом. Также необходимо учитывать возможность развития туберкулеза у пациентов, у которых до начала терапии препаратом Ривия® не было обнаружено признаков туберкулезной инфекции. Лечащий врач должен контролировать состояние пациента на предмет появления признаков туберкулеза, в т.ч. у пациентов с изначально отрицательными результатами тестов на наличие туберкулезной инфекции.

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

Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу при появлении на фоне лечения препаратом Ривия® 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 пациентов, инфицированных ранее вирусом гепатита В и получавших ингибиторы ФНО, включая этанерцепт. Большая часть этих случаев имела место у пациентов, одновременно получающих другие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, которые также могут способствовать реактивации гепатита В. Перед применением препарата Ривия® у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Несмотря на то, что связь с применением этанерцепта не доказана, следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Ривия® у пациентов-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, получающих терапию этанерцептом, однако причинно-следственная связь с применением этанерцепта не доказана. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при применении препарата Ривия® у пациентов с гепатитом С в анамнезе.

Аллергические реакции

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

Иммуносупрессия

При терапии ингибиторами ФНО, в том числе этанерцептом, 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 пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом 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 Ривия® и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса *Varicella zoster*.

Эффективность и безопасность лечения этанерцептом у пациентов 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 пациентами 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 приводили к летальному исходу, у детей и подростков, получавших лечение ингибиторами ФНО, в том числе этанерцептом. 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), был зарегистрирован у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая этанерцепт. Чаще всего РКНМ диагностируют у пациентов с псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля. Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуются периодическое обследование кожных покровов.

Образование аутоиммунных антител

Лечение препаратом Ривия® 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 пациентов с 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 этанерцепт. Следует проявить осторожность при применении препарата Ривия® у пациентов 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 Ривия® развиваются признаки и симптомы, характерные для инфекции или гематологических нарушений (например, продолжительная лихорадка, боль в горле, 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 Ривия® 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 этанерцепта у пациентов с рассеянным склерозом проведено не было, однако исследования других ингибиторов ФНО при этом заболевании показали возможность его обострения. Перед началом терапии препаратом Ривия® рекомендуется тщательно оценить соотношение «риск/польза», неврологический статус у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, в т.ч. недавно возникшими, а также у пациентов, имеющих повышенный риск демиелинизирующего заболевания.

Хроническая сердечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность в отношении назначения препарата Ривия® пациентам 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 ХСН у пациентов, получающих препарат Ривия®.

Комбинированная терапия

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

Изучение применения этанерцепта 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 этанерцепт, чем в контрольной группе.

Поэтому, препарат Ривия® не рекомендуется для лечения пациентов с 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 этанерцептом у пациентов, принимающих гипогликемические препараты, что требовало коррекции их дозы.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.

По 0,5 мл или 1,0 мл в стерильные шприцы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл со стальной иглой и бромбутиловым стоппером с покрытием FluorTec®, с системой защиты иглы или без нее. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1,0 мл в стерильные шприцы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл со стальной иглой и бромбутиловым стоппером с покрытием FluorTec®. Каждый шприц помещают в автоинжектор. На каждый автоинжектор наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу или 1 автоинжектору в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с покрытием бумагой или без покрытия.

По 4, 8 или 24 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению и соответствующим количеством салфеток спиртовых помещают в картонную пачку.

На пачку может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17836
(Входящий МЗ №4244413)

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ОРГАНИЗАЦИЯ,
ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

ООО «ПСК Фарма»

Юридический адрес

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Адрес места производства

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 2.

Тел.: +7(800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Менеджер по регистрации

лекарственных средств

ООО «ПСК Фарма»



Жигалкина П.В.