



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛСР-006652/09

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Пфайзер Инк., США Pfizer Inc.
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	19.08.2009
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	бессрочно
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	05.12.2023
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Эмбрел®
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 (L-аргинина гидрохлорид, натрия хлорид, сахароза, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций)	
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 мл (25 мг) x 4 + салфетка спиртовая x 4] x 1/2/6 (пачка картонная) [раствор для подкожного введения, 50 мг/мл (шприц) 1 мл (50 мг) x 4 + салфетка спиртовая x 4] x 1/2/3 (пачка картонная) [раствор для подкожного введения, 50 мг/мл (шприц-ручка) 1 мл (50 мг) x 4 + салфетка спиртовая x 4] x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛСР-006652/09-100321

052078

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

Производитель (Все стадии производства)

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Бельгия НВ, Бельгия,
/ Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgium

Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium

Первый заместитель Министра

(подпись)

В.С. Фисенко

М.П.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Энбрел®

Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.

Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия

Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Производитель: Произведено: Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия Адрес: Грейндж Кастл Бизнес Парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия или Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пуорс, Бельгия Упаковано: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пуорс, Бельгия	Производитель: Пфайзер Мэнюфэкчуринг Бельгия НВ, Бельгия Адрес: Рийксвег 12, Пуорс-Синт-Аманде, 2870, Бельгия

Руководитель отдела регистрации



С.А. Осипова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ЭНБРЕЛ®**

Регистрационный номер: ЛСР-006652/09

Торговое название: Энбрел®

Международное непатентованное название: этанерцепт

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

Состав на 1 мл раствора

Действующее вещество: этанерцепт 50,0 мг;

вспомогательные вещества: L- аргинина гидрохлорид 5,3 мг, натрия хлорид 5,8 мг, сахароза 10,0 мг, натрия гидрофосфата дигидрат 1,2 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат 2,9 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая от бесцветного до желтого или светло-коричневого цвета жидкость.

Допускается наличие мелких от прозрачного до белого цвета аморфных включений.

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 больных псориатическим артритом, а так же 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 активным псориатическим артритом Энбрел® ингибирует прогрессирование структурных повреждений, 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 Энбрела® 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 спондилоартритом 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 элиминировалась 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 сыворотке крови примерно одинакова, 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 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 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 старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»), 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 (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»), у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»), 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 (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»), 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 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 старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения») 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 (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»).

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 обнаруживает 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 виде готового раствора 25 мг (одноразовый шприц, содержащий 0,5 мл препарата) и 50 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата) или 50 мг (шприц-ручка, содержащая 1 мл препарата) используется для пациентов, имеющих массу тела **более 62,5 кг**. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора.

Перед 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 инъекцией по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Псориазический 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 инъекцией 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 инъекцией 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.

Длительность терапии у некоторых больных 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)

У детей в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг (см. раздел «Противопоказания») следует применять Энбрел® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг.

Дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг могут применять Энбрел®, в лекарственной форме раствор для подкожного введения в виде шприцев или шприц-ручек для однократного использования.

Ювенильный идиопатический полиартрит (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»))

У данной группы пациентов препарат Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» 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 (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»))

У данной группы пациентов препарат Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» 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 50 мг один раз в неделю.

Псориаз (подростки старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»))

У данной группы пациентов препарат Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» 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 50 мг один раз в неделю.

Артрит, ассоциированный с энтезитами (подростки старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»))

У данной группы пациентов препарат Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» 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 50 мг один раз в неделю.

Псориаз (дети в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг (для препарата Энбрел® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения»))

Разовая доза препарата 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 Энбрел[®], 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.

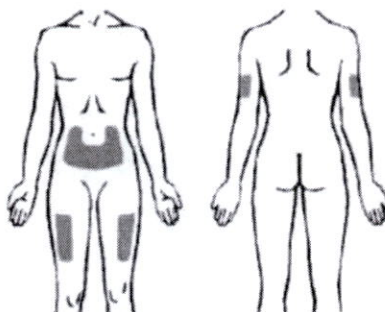
Нарушение функции печени и почек: нет необходимости корректировать дозу.

Ниже представлены инструкции по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел[®] в шприцах и в шприц-ручках.

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

Рис. 1



- 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 болен псориазом, старайтесь не вводить препарат непосредственно в

участки, приподнятые над поверхностью кожи, утолщенные, покрасневшие или в очаги с шелушением («псориатические бляшки»).

1). ИНСТРУКЦИЯ ПО ПОДГОТОВКЕ И ВВЕДЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНБРЕЛ® 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

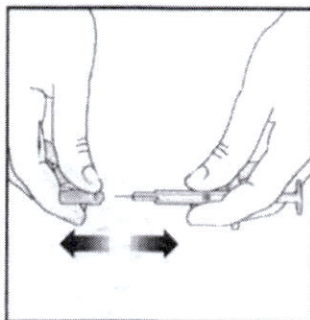
Этот препарат нельзя смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими препаратами!

- Извлеките картонную коробку с предварительно заполненными шприцами с препаратом Энбрел® из холодильника и поместите ее на чистую хорошо освещенную 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 Энбрел® на 15 – 30 минут, чтобы он нагрелся до комнатной температуры. НЕ СНИМАЙТЕ колпачок с иглы шприца, пока он не достигнет комнатной температуры. Не подогревайте Энбрел® 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 опалесцирующий, от бесцветного до желтого или светло-коричневого цвета, может содержать незначительное количество полупрозрачных или белых аморфных частиц. В противном случае не вводите раствор. Используйте другой шприц, предварительно заполненный препаратом Энбрел®.
- Вам также понадобятся: спиртовая салфетка, она входит в набор, и ватный шарик или марлевая салфетка.

Подготовка участка кожи и введение раствора Энбрела®

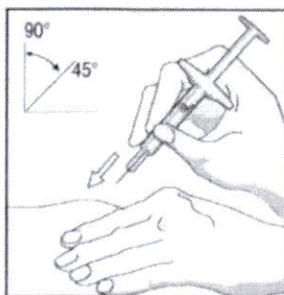
- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить Энбрел[®], чистой спиртовой салфеткой. **НЕ КАСАЙТЕСЬ** этой области до выполнения инъекции.
- Снимите колпачок с иглы, с силой потянув его со шприца (см. рис. 2). **Соблюдайте осторожность, не сгибая и не перекручивая колпачок во 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.

Рис. 2



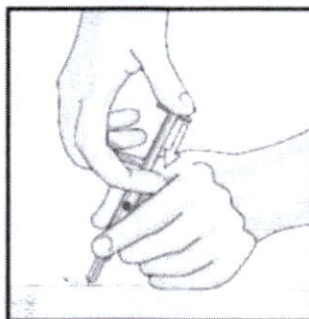
- Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте ее. Второй рукой держите шприц, как карандаш.
- Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90° (см. рис. 3). Со временем вы найдете угол, наиболее удобный при введении. Старайтесь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

Рис. 3



- 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).

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 одевайте 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 Энбрел®.

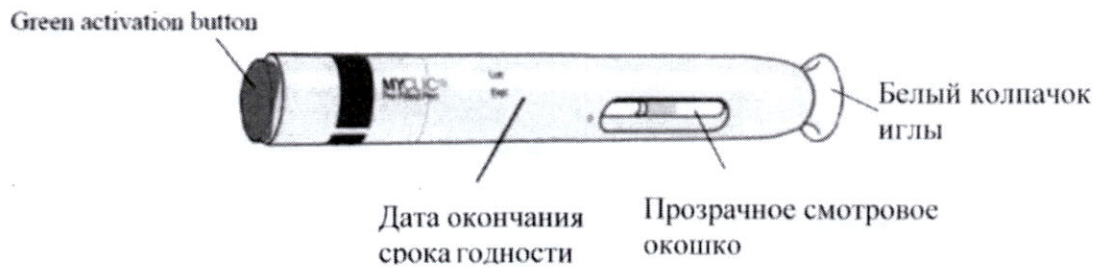
2). ИНСТРУКЦИЯ ПО ПОДГОТОВКЕ И ВВЕДЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНБРЕЛ® В ШПРИЦ-РУЧКЕ

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

Рис. 5

Предварительно наполненная шприц-ручка

Зеленая кнопка
активации



Этап 1. Подготовка к введению препарата Энбрел®

- Выберите чистую, хорошо освещенную, плоскую рабочую поверхность.

Соберите следующие предметы, которые необходимы для выполнения инъекции, и поместите их на рабочую поверхность:

а. **Одну предварительно наполненную шприц-ручку и одну спиртовую салфетку** (извлеките их из картонной пачки со шприц-ручками, которую вы храните в холодильнике). Не встряхивайте при этом шприц-ручку.

б. **Один ватный шарик или марлевую салфетку.**

- Проверьте дату окончания срока годности на шприц-ручке. В случае если эта дата уже прошла, не используйте шприц-ручку. Обратитесь к лечащему врачу.
- Оцените состояние раствора в шприц-ручке через прозрачное смотровое окошко.

Допустимо вводить только прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до желтого или светло коричневого цвета раствор, который может содержать незначительное количество полупрозрачных или белых аморфных частиц. В противном случае следует использовать другую шприц-ручку, а затем обратиться за помощью к фармацевту.

- Не снимая белого колпачка иглы, подождите приблизительно 15 – 30 минут, чтобы раствор препарата Энбрел® в шприц-ручке согрелся до комнатной температуры. Это позволит повысить комфортность инъекции. Не согревайте шприц-ручку другим способом.

Всегда кладите шприц-ручку в места, недоступные для детей.

- Пока раствор в шприц-ручке согревается до комнатной температуры, прочтите сведения о мероприятиях Этапа 2 (приведенные ниже), и выберите место введения.

Этап 2. Введение препарата Энбрел®

- 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 Энбрел®, чистой спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. **НЕ КАСАЙТЕСЬ** этой области

до выполнения инъекции.

- Достаньте шприц-ручку, снимите с нее белый колпачок, потянув его прямо на себя (см. рис. 7). 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 фиолетовый защитный экран, слегка выступающий за край шприц-ручки. Сама игла будет оставаться внутри шприц-ручки до момента ее активации. Не используйте шприц-ручку, если она упала, после того как Вы сняли защитный колпачок иглы.

Рис. 7



- Осторожно соберите кожу в складку между большим и указательным пальцами свободной руки – это позволит упростить введение препарата и сделать его более комфортным. Старайтесь не дотрагиваться до очищенной поверхности кожи.

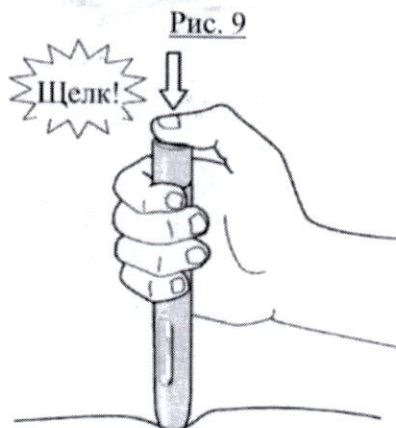
- Установите шприц-ручку под прямым углом (90°) к месту введения и плотно прижмите ее открытый конец к коже таким образом, чтобы защитный экран полностью ушел внутрь шприц-ручки. При этом будет определяться легкое вдавление кожи (рис. 8). Активация шприц-ручки будет возможна только тогда, когда защитный экран иглы полностью войдет в шприц-ручку.

Рис. 8



- Плотно прижмите шприц-ручку к коже и убедитесь, что фиолетовый защитный экран полностью вошел внутрь нее. Для выполнения инъекции нажмите по центру зеленую кнопку, расположенную в верхней части шприц-ручки (рис. 9). После нажатия кнопки вы услышите щелчок. **Продолжайте удерживать шприц-ручку плотно прижатой к коже либо до второго щелчка, либо в течение 10 секунд после первого щелчка** (учитывается наиболее раннее из событий).

Примечание: если у вас не получается начать инъекцию, как описано выше, более плотно прижмите шприц-ручку к коже и повторно нажмите зеленую кнопку.

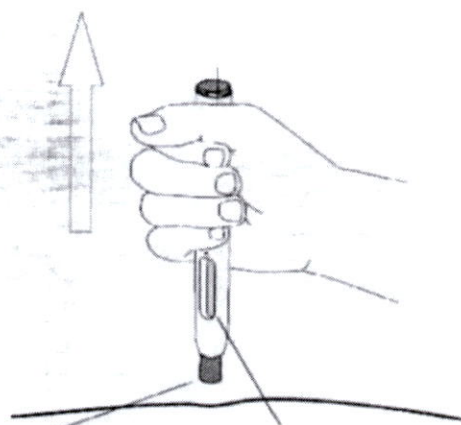


- После второго щелчка (или через 10 секунд) инъекция завершается (рис. 10), и вы сможете ослабить давление на кожу (рис. 11), по мере чего фиолетовый защитный экран автоматически выдвинется и закроет иглу.

Рис. 10



Рис. 11



Защитный экран выдвинется
и закроет иглу

Цвет смотрового окошка
изменится на фиолетовый

- При этом цвет смотрового окошка шприц-ручки изменится на фиолетовый (см. рис. 12), что является подтверждением правильности введения дозы препарата. Если этого не произойдет, следует обратиться за помощью к врачу, медицинской сестре или фармацевту, поскольку в такой ситуации не может быть гарантировано введение полной дозы препарата Энбрел®. Не пытайтесь использовать данную шприц-ручку повторно, также не начинайте использовать новую шприц-ручку, не посоветовавшись с медицинской сестрой или фармацевтом.

Рис. 12



- 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 использованной шприц-ручки

- Шприц-ручка предназначена только для однократного использования, поэтому ее повторное применение не допускается. Утилизация использованных шприц-ручек должна производиться в соответствии с инструкциями врача, медицинской сестры или фармацевта. Не пытайтесь надеть обратно защитный колпачок иглы.

При наличии у вас вопросов, пожалуйста, задайте их врачу, медицинской сестре или фармацевту, имеющим опыт работы с препаратом Энбрел®.

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 класса 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 (невозможно 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 паразитарные инфекции)*	Туберкулез, оппортуни- стические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозой- ные, бактериаль- ные, атипичные микобактер- иальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*		Реактивация вируса гепатита В, листериоз
Доброкачес- твенные, злокачес- твенные и неуточнен- ные опухоли (включая кисты и полипы)			Немеланом- ные злокачес- твенные опухоли кожи* (см. раздел «Особые указания»)	Злокачес- твенная 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*	Апластиче- ская анемия*	Гематофаго- цитарный синдром (синдром активации макрофагов) *
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергиче- ские реакции (см. раздел «Нарушени- я со стороны кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител *	Васкулит (включая васкулит с образованием антинейтрофил- ных цитоплазма- тических антител)	Серьезные аллергиче- ские/анафлак- тические реакции (включая ангионевро- тический отек, бронхо- спазм), саркоидоз.		Усугубление симптомов дерматомиоз- ита
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*			Явления, связанные с демиелиниз- ацией ЦНС, свидетельст-		

				вующие о рассеянном склерозе или местных демиелини- зирующих заболева- ниях, таких как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел «Особые указания»), перифери- ческие демиелини- зирующие заболева- ния, включая синдром Гийена — Барре, хроничес- кую воспали- тельную демиелини- зирующую полинейро- патию, демиелини- зирующую полинейро- патию и мультифо- кальную моторную нейропатию (см. раздел «Особые указания»), судорожны й приступ		
Нарушения со стороны органа зрения			Увеит, склерит			
Нарушения со стороны сердца			Усугубле-ние симптомов сердечной недостаточ- ности (см. раздел «Особые указания»)	Новый приступ застойной сердечной недостаточ- ности (см. раздел «Особые указания»)		
Нарушения со стороны				Интерсти- циальная		

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника*			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангioneвротический отек, псориаз (включая 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 синдром		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечения, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*.	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 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 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 метотрексатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрексатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрексатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с 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.

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 иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Critidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших 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 дозы 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 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 этанерцепта 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 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. 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 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. Несмотря на то, что связь с применением препарата Энбрел® не доказана, 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.

Защитный колпачок иглы шприца-ручки содержит латекс (сухой натуральный каучук). Пациенты или лица, осуществляющие уход, должны проконсультироваться со своим врачом перед приемом препарата Энбрел®, если предполагаются манипуляции с защитным колпачком иглы 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 острой 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, рекомендуются 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 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.

ХСН

Следует соблюдать осторожность в отношении назначения Энбрела® 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 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 Энбрел®, чем в контрольной группе.

Поэтому 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 гипогликемические препараты, что требовало коррекции 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

Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.

1) По 0,5 мл (25 мг) или 1,0 мл (50 мг) препарата в шприцах для одноразового использования из бесцветного стекла (тип I), снабженных иглой из нержавеющей стали, закрытой двухслойным колпачком, пластиковым упором для пальцев и шток-поршнем с резиновым уплотнителем.

По 4 шприца в комплекте с 4 индивидуально упакованными спиртовыми салфетками в пластиковой упаковке с вентиляционным отверстием.

По 1, 2 или 6 пластиковых упаковок (25 мг) или по 1, 2 или 3 пластиковых упаковки (50 мг) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

2) По 1,0 мл (50 мг) препарата в шприц-ручке для одноразового использования с белым пластиковым колпачком иглы и фиолетовым защитным экраном. Шприц внутри ручки из бесцветного стекла (тип I), снабженный иглой из нержавеющей стали.

По 4 шприц-ручки в комплекте с 4 индивидуально упакованными спиртовыми салфетками в пластиковой упаковке с вентиляционным отверстием. По 1 пластиковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель:

Произведено:

Пфайзер Айрлэнд Фармасыютикалз, Ирландия

Адрес: Грейндж Кастл Бизнес Парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
или

Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия

Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пюрс, Бельгия

Упаковано:

Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия

Адрес: Рийксвег 12, 2870 Пюрс, 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.

