

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энбрел®

лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

25 мг

Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата.	Противопоказания Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата.

Сепсис или риск возникновения сепсиса.

Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.

Период грудного вскармливания.

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

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

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

Побочное действие

Краткие сведения о профиле безопасности

К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотоечение 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

Сепсис или риск возникновения сепсиса.

Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.

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

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

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

Побочное действие

Краткие сведения о профиле безопасности

К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотоечение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996
(Входящий № 4219501)

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

Входящий МЗ №4219511

препарата.							препарата.						
В рамках системно-органного класса нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\text{от } \geq 1/100 \text{ до } < 1/10$); нечасто ($\text{от } \geq 1/1000 \text{ до } < 1/100$); редко ($\text{от } \geq 1/10\,000 \text{ до } < 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).							В рамках системно-органного класса нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\text{от } \geq 1/100 \text{ до } < 1/10$); нечасто ($\text{от } \geq 1/1000 \text{ до } < 1/100$); редко ($\text{от } \geq 1/10\,000 \text{ до } < 1/10\,000$) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).						
Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\,000$ до $< 1/10\,000$	Очень редко $< 1/10\,000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)	Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\,000$ до $< 1/10\,000$	Очень редко $< 1/10\,000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции (включая инфекции верхних	Инфекции (включая инфекции верхних	Серьезные инфекции (включая пневмо	Туберкулез, оппортунистические инфекции		Реакция вируса гепатита В, листериоз	Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции (включая инфекции верхних	Инфекции (включая инфекции верхних	Серьезные инфекции (включая пневмо	Туберкулез, оппортунистические инфекции	Реакция вируса гепатита В, листериоз	Реакция вируса гепатита В, листериоз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

(Входящий № 4249501)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

(Входящий МЗ №4249501)

	Дыхательных путей, бронхит и инфекций (кожи)*	Немеланозная меланома	(включая инвазивные грибовые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и вызванные бактериями рода Legionella)*		Дыхательных путей, бронхит и инфекций (кожи)*	Немеланозная меланома	(включая инвазивные грибовые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и вызванные бактериями рода Legionella)*		Карцинома Меркеля (см. раздел)
Доброкачественные злокачественные	Дыхательных путей, бронхит и инфекций (кожи)*	Немеланозная меланома	Злокачественная меланома (см.	Доброкачественные, злокачественные	Дыхательных путей, бронхит и инфекций (кожи)*	Немеланозная меланома	Злокачественная меланома (см.	Доброкачественные, злокачественные	Карцинома Меркеля (см. раздел)

е и неуточ енные опухол и (включа я кисты и полипы)			опухол и кожи* (см. раздел «Особы е указани я»)	раздел «Особы е указани я»), лимфом а, лейкоз	Апласт ическая анемия*	Гемато фагоцит арный синдро м (синдро м активац ии макроф агов)*	«Особы е указани я»), саркома Капоши
Наруше ния со сторон ы крови и лимфат ической систем ы			Тромбо цитопен ия, анемия, лейкопе ния, нейтроп ения	Панцит опения*	Апласт ическая анемия*	Гемато фагоцит арный синдро м (синдро м активац ии макроф агов)*	«Особы е указани я»), саркома Капоши
Наруше ния со сторон ы иммунн ой систем ы			Аллерг ические реакции (см. раздел «Наруш ения со сторон ы кожи и подкож	Васкул ит (включа я васкули т с образов анием антиней трофил ьных	Серьезн ые аллерги ческие/ анафила ктическ ие реакции (включа я ангионе	Усугубл ение симпто мов дермато миозита	«Особы е указани я»), саркома Капоши

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

(Входящий № 4249501)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996
(Входящий МЗ №4249501)

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Подкожных тканей), выработка аутоантител*	Врожденные цитоплазматических антител)	Ангioneвротический отек, бронхоспазм), саркоидоз.				Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Нарушения со стороны нервной системы	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Подкожных тканей), выработка аутоантител*	Врожденные цитоплазматических антител)	Ангioneвротический отек, бронхоспазм), саркоидоз.				Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Нарушения со стороны нервной системы	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Подкожных тканей), выработка аутоантител*	Врожденные цитоплазматических антител)	Ангioneвротический отек, бронхоспазм), саркоидоз.				Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Нарушения со стороны нервной системы	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)	Врожденные цитоплазматических антител)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

(Входящий МЗ №4249501)

[illegible]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.08.2023 № 14996
(Входящий МЗ №4249501)

органа зрения								Нарушения со стороны сердца					Усугубление симптомов сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»)	Новый приступ застойной сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»)			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения								Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					Усугубление симптомов сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»)	Новый приступ застойной сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»)			Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*

Наруше ния со сторон ы желудо чнокиш ечного тракта								Воспал ительно е заболе вание кишечн ика*				Воспал ительно е заболе вание кишечн ика*								
Наруше ния со сторон ы печени и желчев ыво- дящих путей								Повыш ение уровня печеноч ных фермен тов*	Аутоим мунный гепатит *			Повыш ение уровня печеноч ных фермен тов*	Аутоим мунный гепатит *							

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.08.2023 № 14996
(Входящий МЗ №4249501)

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, псориаз ополдья сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	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, псориаз ополдья сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
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, псориаз ополдья сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	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, псориаз ополдья сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания	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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

входящий № 4249511

случая немеланоцитарного рака кожи. В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел® в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориазического 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»). <i>Реакции в месте введения препарата</i> 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	случая немеланоцитарного рака кожи. В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел® в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориазического 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»). <i>Реакции в месте введения препарата</i> 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
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ.

от 04.08.2023 № 14996

Входящий № 14219511

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. <i>Серьезные инфекционные заболевания</i> 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 B, 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,	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. <i>Серьезные инфекционные заболевания</i> 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 B, herpes zoster, язву нижней конечности, инфекцию ротовой полости, остеомиелит, отит, перитонит, пневмонию, пиелонефрит, сепсис, септический артрит, синусит, инфекцию кожных покровов, язву кожных покровов, инфекцию мочевыводящих путей, васкулит и раневую инфекцию, были зарегистрированы у 6,3 % пациентов с ревматоидным артритом,
--	--

получавших лечение препаратом Энбрел® до 48 месяцев. В 2-х летнем исследовании с активным контролем, в течение которого пациенты получали монотерапию препаратом Энбрел®, монотерапию метотрекатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрекатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел®, включали воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных-слепых и открытых исследованиях псориагического 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

получавших лечение препаратом Энбрел® до 48 месяцев. В 2-х летнем исследовании с активным контролем, в течение которого пациенты получали монотерапию препаратом Энбрел®, монотерапию метотрекатом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение препарата Энбрел® в комбинации с метотрекатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел®, включали воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных-слепых и открытых исследованиях псориагического 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 predisposing 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 <i>Candida</i>, <i>Pneumocystis</i>, <i>Aspergillus</i>, и <i>Histoplasma</i>. Более половина летальных	недель после начала лечения препаратом Энбрел® у пациентов, имеющих помимо ревматоидного артрита predisposing 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 <i>Candida</i>, <i>Pneumocystis</i>, <i>Aspergillus</i>, и <i>Histoplasma</i>. Более половина летальных
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

Входящий № 1429511

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, получавших плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших

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, получавших плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших

пациентов, получавших препарат Энбрел® , у которых отмечалась выработка антикардиолипиновых 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

пациентов, получавших препарат Энбрел® , у которых отмечалась выработка антикардиолипиновых 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996

(Входящий № 14249501)

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/мм³). 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

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/мм³). 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»). <i>Аутоиммунный гепатит</i> 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»). <i>Побочные реакции у детей</i> 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	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»). <i>Аутоиммунный гепатит</i> 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»). <i>Побочные реакции у детей</i> 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
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996
(Входящий МЗ № 4249501)

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

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.08.2023 № 14996
(Входящий № 4249501)

С.А. Осипова

Руководитель отдела регистрации

