МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Энбрел®

Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Бельгия НВ, Бельгия

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие <u>Краткие сведения о профиле безопасности</u> К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотечение в месте прокола), инфекции (такие как	**Побочное действие** <u>Краткие сведения о профиле безопасности</u> К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся реакции в месте инъекции (такие как боль, припухлость, зуд, покраснение и кровотечение в месте прокола), инфекции (такие как

ЛСР-006652/09 от 23.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427799)

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий №13 №42 77789)

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-органного класса нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 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 определить на основании имеющихся данных)**
Инфекцион-ные и паразит	Инфекции (включая		Серьезные инфекции (включая пневмони	Туберкулез, оппортунистиче		Реактивация вируса гепатит

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-органного класса нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникнет реакция): очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 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 определить на основании имеющихся данных)**
Инфекционные и паразитарные	Инфекции (включая инфек		Серьезные инфекции (включая пневмонию,	Туберкулез, оппортунистические		Реактивация вируса гепатита В,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427789)

ар-ные заболевания	инфекции верхних дыхатель-ных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*		ю, панникулит, бактериаль-ный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*	ские инфекции (включая инвазивные грибковые, протозой-ные, бактериаль-ные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*		а В, листериоз
Доброкачественные, злокаче			Немеланом-ные злокачест-венные	Злокачест-венная мелано		Карцинома Меркеля (см.

заболевания	ции верхних дыхательных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*		панникулит, бактериальный артрит, сепсис и паразитарные инфекции)*	инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода Legionella)*		листериоз
Доброкачественные, злокачественные и			Немеланомные злокачест-венные опухоли кожи*	Злокачественная меланома (см. раздел		Карцинома Меркеля (см. раздел «Особые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427789)

ст-венные и неуточн ен-ные опухоли (включа я кисты и полипы)			опухоли кожи* (см. раздел «Особые указания»)	ма (см. раздел «Особы е указани я»), лимфом а, лейкоз		раздел «Особы е указани я»), саркома Капоши
Наруше ния со стороны крови и лимфат ичес-кой системы			Тромбоци -топения, анемия, лейкопени я, нейтропен ия	Панцит опе-ния*	Апласт ическая анемия *	Гемато фагоцит арный синдром (синдро м активац ии макрофа гов)*
Наруше ния со стороны иммунн ой системы		Аллерги ческие реакции (см. раздел «Наруш ения со стороны кожи и подкож ных тканей»), выработ ка аутоант	Васкулит (включая васкулит с образован ием антинейтр офильных цитоплазм а-тических антител)	Серьезн ые аллерги ческие/а нафилак тически е реакции (включа я ангионе вро-тически й отек, бронхо-спазм),		Усугубл ение симптом ов дермато миозита

неуточн енные опухоли (включа я кисты и полипы)			(см. раздел «Особые указания»)	«Особы е указани я»), лимфом а, лейкоз		указания »), саркома Капоши
Наруше ния со стороны крови и лимфат ической системы			Тромбоци -топения, анемия, лейкопени я, нейтропен ия	Панцит опения*	Апласт ическая анемия *	Гематоф агоцитар ный синдром (синдро м активац ии макрофа гов)*
Наруше ния со стороны иммунн ой системы		Аллерг ические реакции (см. раздел «Наруш ения со стороны кожи и подкож ных тканей»), выработ ка аутоант ител*	Васкулит (включая васкулит с образован ием антинейтр офильных цитоплазм атических антител)	Серьезн ые аллерги ческие/а нафилак тически е реакции (включа я ангионе вротиче ский отек, бронхо-спазм), саркоид оз.		Усугубл ение симптом ов дермато миозита
Наруше	Голов			Явлени		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №4277789)

		ител*		саркоидоз.			ния со стороны нервной системы	ная боль*			я, связанные с демиелинизацией ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местных демиелинизирующих заболеваниях, таких как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел «Особые указания»), перифе		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*			Явления, связанные с демиелинизацией ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местных демиелини-зирующих заболева-ниях, таких как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел «Особы										

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №42777789)

				е указания»), периферические демиелинизирующие заболева-ния, включая синдром Гийена — Барре, хроническ-ую воспали-тельную демиелинизирующую полиней-ропатию, демиелинизирующую полиней-ро-							рические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиней-ропатию, демиелинизирующую полиней-ропатию и мультифокальную моторную		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №42777789)

				патию и мульти фо-кальну ю моторну ю нейропа тию (см. раздел «Особы е указани я»), судоро жный приступ		
Наруше ния со стороны органа зрения			Увеит, склерит			
Наруше ния со стороны сердца			Усугубле-ние симптомо в сердечной недостато ч-ности (см. раздел «Особые указания»)	Новый приступ застойн ой сердечн ой недоста точ-ности (см. раздел «Особы е		

				нейропа тию (см. раздел «Особы е указани я»), судоро жный приступ		
Наруше ния со стороны органа зрения			Увеит, склерит			
Наруше ния со стороны сердца			Усугубле-ние симптомо в сердечной недостато чности (см. раздел «Особые указания»)	Новый приступ застойн ой сердечн ой недоста точност и (см. раздел «Особы е указани я»)		
Наруше ния со стороны дыхател ьной системы				Интерст ициальн ая болезнь легких (включа		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №4277789)

				указания»)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Воспалительное заболевание кишечника*			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны		Зуд, сыпь	Ангионевротический отек,	Синдром Стивенс	Токсичес-кий эпидер	

, органов грудной клетки и средостения				я 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	Ангионевротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулез-	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкули	Токсический эпидермальный некролиз	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №4277789)

кожи и подкожных тканей			псориаз (включая новый случай возникнове-ния или обострение, а также пустулез-ный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоп о-добная сыпь	а — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформ-ная эритема, лихеноид-ные реакции	мальный некролиз	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				Кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, волчаночноподобный синдро		
			ный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоподобная сыпь	т при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				Кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, волчаночноподобный синдром		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломерулонефрит**		
Общие расстро	Реакции в	Пирексия				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №4277789)

				м		
Общие расстройст-ва и нарушения в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотече-ние, 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

йства и нарушения в месте введения	месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*.					

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

** Нежелательная реакция, выявленная в ходе пострегистрационных исследований.

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 метотрекастом в исследовании с активным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий №-277789)

Энбрел® в комбинации с метотрекастом 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 пациентов с анкилозирующим спондилитом, продолжительность которых превышала 2 года, было зарегистрировано 6 случаев злокачественных новообразований у пациентов, получавших препарат Энбрел®. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® в двойных-слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного рака кожи. В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел® в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и псориаза, было зарегистрировано 18 случаев развития лимфомы. В период пострегистрационного наблюдения также сообщалось о развитии злокачественных новообразований различных видов,	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 пациентов с анкилозирующим спондилитом, продолжительность которых превышала 2 года, было зарегистрировано 6 случаев злокачественных новообразований у пациентов, получавших препарат Энбрел®. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшковидным псориазом, получавших препарат Энбрел® в двойных-слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного рака кожи. В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел® в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и псориаза, было зарегистрировано 18 случаев развития лимфомы. В период пострегистрационного наблюдения также сообщалось о развитии злокачественных новообразований различных видов, включая рак молочной железы и легких, а также лимфому (см. раздел

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427788)

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	«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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427788)

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 метотрекастом или препарат Энбрел® в комбинации с метотрексатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того,	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 метотрекастом 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ № 427788)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(исходящий МЗ №27/7784)

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 грибками 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	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 грибками 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №427778)

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 (≥ 1 : 40), была выше у пациентов, получавших препарат Энбрел® (11 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5 %). Доля пациентов, у которых впервые отмечалась выработка антител к двухспиральной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15% пациентов, получавших препарат Энбрел® по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших Энбрел®, у которых отмечалась выработка антикардиолипиновых антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом	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 (≥ 1 : 40), была выше у пациентов, получавших препарат Энбрел® (11 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5 %). Доля пациентов, у которых впервые отмечалась выработка антител к двухспиральной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15% пациентов, получавших препарат Энбрел® по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших препарат Энбрел®, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ №277789)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Исходящий МЗ №423778)

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/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)	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/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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(входящий № 427778)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(Входящий МЗ № 427786)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.04.2024 № 7941
(входящий № 127789)

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.	% 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.

Руководитель отдела регистрации С.А. Осипова

ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ
Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновейшн» Для документов МОСКВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.04.2024 № 7941 (Входящий № №427789)