

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энбрел, 50 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этанерцепт

2.1 Общее описание

Этанерцепт представляет собой Fc гибридный белок p75 рецептора фактора некроза опухоли человека, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе экспрессии млекопитающих в яичниках китайского хомячка (СНО).

2.2 Качественный и количественный состав

В 1 мл раствора для подкожного введения содержится 50 мг этанерцепта.

В каждом шприце с 0,5 мл раствора содержится 25 мг этанерцепта.

В каждом шприце с 1 мл раствора содержится 50 мг этанерцепта.

В каждой шприц-ручке с 1 мл раствора содержится 50 мг этанерцепта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см.раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

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

Допускается наличие мелких от полупрозрачного до белого цвета аморфных включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Энбрел показан к применению :

Ревматоидный артрит

В комбинации с метотрексатом Энбрел назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени активности заболевания, 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 терапию метотрексатом.

Ювенильный идиопатический полиартрит

Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков 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 (АС)

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.

Бляшечный псориаз

Лечение взрослых с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степенью выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или PUVA-терапию (см. раздел 5.1).

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 бляшечным псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Энбрел два раза 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. (см. раздел 5.1).

Псориазический артрит, анкилозирующий спондилит и дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Энбрел два раза 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.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Энбрел два раза 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 два раза в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения Энбрел следует вводить в дозе 25 мг два раза 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 пациентов может превышать 24 недели.

Пропуск введения препарата

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 вводить двойную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

Препарат Энбрел в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не следует применять у детей младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования. У детей в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг следует применять Энбрел в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг.

Дети 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 одноразового 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.

Псориатический артрит (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

Бляшечный 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.

Способ применения

Энбрел вводится подкожно.

Инструкции по применению и обращению см. в разделе 6.6.

Подробные инструкции по введению препарата Энбрел приведены в Листке-вкладыше в разделах «Инструкция по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел® в шприце» и «Инструкция по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел® в шприц-ручке».

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к этанерцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сепсис или риск возникновения сепсиса.
- Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

После прекращения применения препарата Энбрел, симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

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

При применении препарата Энбрел сообщалось о развитии серьезных инфекций, сепсисе, туберкулезе, паразитарных инфекциях (включая вызванные простейшими организмами) оппортунистических инфекциях, включая инвазивные грибковые инфекции, листериоз и легионеллез (некоторые с летальным исходом), вирусных инфекций (включая вызванные herpes zoster). Наиболее часто регистрируемые инвазивные грибковые инфекции были вызваны *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, и *Histoplasma*. Неправильная диагностика перечисленных инфекций, особенно грибковых и других оппортунистических инфекций, приводила к запоздалому назначению необходимого лечения и, в некоторых случаях, летальному исходу. Во многих случаях пациенты получали терапию другими лекарственными средствами, в том числе иммунодепрессантами. При обследовании пациентов нужно принимать во внимание возможность развития у них оппортунистических инфекций, например, эндемичных микозов. Пациенты, у которых новые инфекции

развиваются на фоне лечения препаратом Энбрел, должны находиться под тщательным наблюдением. **Применение 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 пациентов с ревматоидным артритом, по всей видимости, отмечается более высокая частота развития туберкулезной инфекции.

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

До начала терапии все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. Обследование должно включать детальное изучение анамнеза относительно заболевания туберкулезом или наличия контактов с туберкулезными больными в прошлом и данных о предшествующей или текущей иммуносупрессивной терапии. У всех пациентов должны быть выполнены необходимые скрининговые исследования, соответствующие локальным требованиям, и обязательно включающие туберкулиновый кожный тест и рентгенографию легких. Следует учитывать возможность ложноотрицательного туберкулинового теста, особенно у пациентов в тяжелом состоянии или 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 пациенты 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 пациентов-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 пациентов-носителей вируса

гепатита В. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет развития 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 применению препарата Энбрел. При любых тяжелых аллергических или анафилактических реакциях следует немедленно прекратить применение 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 применением 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 пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечения препаратом Энбрел не было выявлено случаев угнетения реакций отсроченной гиперчувствительности, падения уровня иммуноглобулина или изменения численности популяции клеток-эффекторов.

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

Эффективность и безопасность лечения препаратом Энбрел у пациентов с иммуносупрессией не изучалась.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

В постмаркетинговом периоде (см. раздел 4.8) были получены отчеты о различных злокачественных новообразованиях (включая карциному молочной железы и легкого, а также лимфому).

В ряде контролируемых клинических исследований лимфома чаще диагностировалась у пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, чем у пациентов, которые их не получали. С другой стороны, эти случаи были редкими, а период наблюдения за пациентами из плацебо-группы был короче, чем за пациентами, получающими лечение ингибиторами ФНО. Имеются сообщения о развитии лейкемии на фоне терапии ингибиторами ФНО. Существует высокий риск возникновения лимфомы и лейкемии у пациентов с ревматоидным артритом, являющимся длительным заболеванием, характеризующимся

активным воспалением, что само по себе усложняет 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 немеланомный рак кожи (НМРК) были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая Энбрел. Чаще всего НМРК диагностируют у пациентов с бляшечным псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля. Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуется периодическое обследование кожных покровов.

Образование аутоиммунных антител

Лечение препаратом Энбрел может сопровождаться образованием аутоиммунных антител (см. раздел 4.8). Эти антитела не относятся к нейтрализующим и обычно быстро исчезают. Не отмечено корреляции между образованием антител и клинической эффективностью препарата, а также частотой развития нежелательных реакций.

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

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении и очень редких случаях апластической анемии, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших 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 пациентов, имеющих повышенный риск развития демиелинизирующего заболевания.

Хроническая сердечная недостаточность (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 бляшечного 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну единицу дозирования, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

До начала терапии препаратом Энбрел детям и подросткам по возможности рекомендуется выполнить все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок/вакцинации (см.раздел 4.5)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 сульфасалазином.

Отсутствие взаимодействия

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

При одновременном применении этанерцепта с метотрексатом, дигоксином и варфарином клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

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/вакцинации.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать соответствующий способ контрацепции во избежание наступления беременности в течение терапии препаратом Энбрел и в течение трех недель после ее прекращения.

Беременность

Влияние этанерцепта на исходы беременности было изучено в двух наблюдательных когортных исследованиях. В ходе наблюдательного исследования, посвященного

сравнению исходов беременности у женщин, принимавших этанерцепт в первом триместре, было зарегистрировано повышение частоты развития значительных врожденных пороков развития, чем в группе, не получавших этанерцепт или иные антагонисты ФНО. Типы значительных врожденных пороков соответствовали выявленным в общей популяции; каких-либо особых вариантов таких осложнений выявлено не было. Изменения частоты спонтанных аборт, мертворождений или незначительных врожденных пороков развития отмечено не было. В другом наблюдательном международном реестровом исследовании, в котором сравнивали риск возникновения нежелательных исходов беременности у женщин, получавших этанерцепт в течение первых 90 дней беременности, и у женщин, получавших терапию небиологическими препаратами, не было обнаружено повышения риска возникновения значительных врожденных пороков развития. Данное исследование также не выявило повышения риска возникновения незначительных врожденных пороков развития, преждевременных родов, рождения мертвого плода или инфекций в течение первого года жизни для младенцев, рожденных женщинами, получавшими этанерцепт во время беременности. Применять препарат Энбрел во время беременности возможно только при очевидной необходимости.

Этанерцепт проникает в плаценту и обнаруживается в сыворотке крови младенцев, матери которых получали терапию препаратом Энбрел во время беременности. Клиническое значение этого явления неизвестно, однако, у таких младенцев может увеличиваться риск инфекции. Не рекомендуется введение живых вакцин младенцам в течение 16 недель после получения матерью последней дозы этанерцепта.

Лактация

Ограниченная информация из опубликованной литературы свидетельствует о том, что этанерцепт был обнаружен в низких концентрациях в грудном молоке. Этанерцепт можно применять во время грудного вскармливания, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для матери. Хотя ожидается, что системное воздействие на младенца, находящегося на грудном вскармливании, будет низким, поскольку этанерцепт в значительной степени разрушается в желудочно-кишечном тракте, данные о системном воздействии на младенца, находящегося на грудном вскармливании, ограничены. Поэтому введение живых вакцин (например, БЦЖ) младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, когда мать получает этанерцепт, можно рассматривать через 16 недель после прекращения грудного вскармливания (или в более ранние сроки, если уровень этанерцепта в сыворотке крови младенца не определяется).

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами при применении препарата Энбрел не проводилось. В связи с этим, управлять транспортными средствами и работать с механизмами следует с осторожностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля 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), головная боль, аллергические реакции, образование аутоантител, зуд и повышение температуры.

При применении препарата Энбрел были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как Энбрел, 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 различных злокачественных новообразований при применении препарата Энбрел, включая рак молочной железы, рак 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии	Инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, цистит и инфекции кожи)*		Серьезные инфекции (включая пневмонию, панникулит, бактериальный артрит, сепсис, паразитарные инфекции)*	Туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, и протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода <i>Legionella</i>)*		Реактивация вируса гепатита В, листериоз
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Немеланомные злокачественные опухоли кожи* (см. раздел 4.4)	Злокачественная меланома (см. раздел 4.4), лимфома, лейкоз		Карцинома Меркеля (см. раздел 4.4), саркома Капоши
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Апластическая анемия*	Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов)*
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции (см. раздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител*	Васкулит (включая васкулит с образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз		Усугубление симптомов дерматомиозита

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Явления, связанные с демиелинизацией ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местных демиелинизирующих заболеваниях, таких как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел 4.4), периферическое демиелинизирующее заболевание, включая синдром Гийена — Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную моторную нейропатию (см. раздел 4.4), судорожный приступ		
Нарушения со стороны органа зрения			Увеит, склерит			
Нарушения со стороны сердца			Усугубление симптомов сердечной	Новый приступ хронической сердечной		

			недостаточности (см. раздел 4.4)	недостаточности (см. раздел 4.4)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит и легочный фиброз)*		
Желудочно-кишечные нарушения			Воспалительное заболевание кишечника			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангионевротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулезный псориаз 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани				Кожная форма системной красной волчанки, подострая форма системной красной волчанки, волчаночноподобный синдром		

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломеруло нефрит**		
Общие нарушения реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*	Пирексия				

* 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 метотрексатом в исследовании с активным контролем. Полученные в этих клинических исследованиях значения частоты и заболеваемости соответствовали значениям, ожидаемым для исследуемой популяции. В клинических исследованиях продолжительностью до 2 лет с участием 240 пациентов с псориатическим артритом, получавших 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 немеланомного 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 4.4).

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 % по сравнению с 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 лечения, в связи с развитием реакций в месте введения препарата, в группах, применявших 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 подкожно-жировой 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 псориазического артрита была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония) у 1 пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и фатальных инфекций при применении препарата Энбрел, которые были вызваны бактериями, микобактериями (включая туберкулез), вирусами и грибами. В некоторых случаях инфекции развивались в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Энбрел у пациентов, имеющих помимо ревматоидного артрита предрасполагающие основные заболевания (например, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, с активными или хроническими инфекциями в анамнезе) (см. раздел 4.4). 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 половины летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями было обусловлено инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустановленной этиологии и аспергиллезом (см. раздел 4.4).

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 *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 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 панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.4).

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 4.4 и 4.5).

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, получающих 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»).

Дети

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В целом частота и виды нежелательных явлений 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 4.4), 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 4.4).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

Код АТХ: L04AB01

Фактор некроза опухоли (TNF-α, ФНО) является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Повышение концентрации ФНО также обнаружено в синовиальных оболочках и псориатических бляшках у пациентов с псориатическим артритом, а также в плазме крови и синовиальных тканях пациентов с анкилозирующим спондилитом. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. ФНО и лимфотоксин относятся к провоспалительным цитокинам, которые связываются с двумя четко различимыми рецепторами фактора некроза опухоли (ФНОР) на поверхности клетки: 55-килодальтон (p55) и 75-килодальтон (p75). Оба ФНОР присутствуют в организме в мембраносвязанной и свободной формах. Растворимые ФНОР регулируют биологическую активность ФНО.

ФНО и лимфотоксин существуют преимущественно как гомотримеры, их биологическая активность зависит от перекрестной сшивки ФНОР, находящихся на поверхности клетки. Димерные растворимые рецепторы, такие как этанерцепт, имеют большее сродство к ФНО, чем мономерные рецепторы, и, поэтому, являются значительно более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО с их клеточными рецепторами. Кроме того, использование Fc-фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора удлиняет период полувыведения из сыворотки крови.

Значительная часть патологических изменений в суставах при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также 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 пациентов с 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 пациентов, не прерывавших лечение.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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.

Элиминация

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

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

Явных различий в фармакокинетике этанерцепта у мужчин и женщин нет.

Пожилые пациенты

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

Дети

Ювенильный идиопатический полиартрит

Профиль концентраций в сыворотке крови аналогичен таковому у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Моделирование позволяет предположить, что у детей старшего возраста (10–17 лет) и взрослых пациентов концентрация этанерцепта в 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинина гидрохлорид
Натрия хлорид
Сахароза
Натрия гидрофосфата дигидрат
Натрия дигидрофосфата дигидрат
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 — 8°C). Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 листком-вкладышем 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 листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Не все варианты упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по применению и обращению

Перед инъекцией одноразовые предварительно заполненные шприцы и шприц-ручки препарата Энбрел следует нагреть до комнатной температуры (приблизительно 15–30 минут). Во время нагревания до комнатной температуры не следует снимать защитный колпачок иглы. Убедитесь, что раствор в шприце или шприц-ручке 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 или шприц-ручку, предварительно заполненные препаратом Энбрел.

Подробные инструкции по введению препарата Энбрел приведены в листке-вкладыше в разделе 7 «Инструкции по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел® в шприцах и шприц-ручках».

Этот препарат нельзя смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими препаратами! Не встряхивайте шприц и шприц-ручку!

Предварительно заполненный шприц и шприц-ручка предназначены только для однократного использования, поэтому повторное применение не допускается. Не пытайтесь надеть защитный колпачок иглы повторно.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.,

66 Хадсон Бульвар Ист,

Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан
Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энбрел доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.