

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривия, 25 мг/мл, раствор для подкожного введения.

Ривия, 50 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этанерцепт*.

* Этанерцепт представляет собой Fc гибридный белок р75 рецептора фактора некроза опухоли человека, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе экспрессии млекопитающих в яичниках китайского хомячка (СНО).

Ривия, 25 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 25 мг этанерцепта.

Каждый шприц с 1 мл раствора содержит 25 мг этанерцепта.

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

Ривия, 50 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 50 мг этанерцепта.

Каждый шприц с 0,5 мл раствора содержит 25 мг этанерцепта.

Каждый шприц с 1 мл раствора содержит 50 мг этанерцепта.

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.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривия показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

Ревматоидный артрит

В комбинации с метотрексатом препарат Ривия назначается пациентам при лечении активного

ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был неадекватным.

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

Препарат Ривия показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у пациентов, не получавших ранее терапии метотрексатом.

Псориатический артрит

Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у пациентов, когда ответ на терапию БПВП был неадекватным.

Аксиальная форма спондилоартрита

Анкилозирующий спондилит

Лечение пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, у которых наблюдался недостаточный ответ на традиционную терапию.

Дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита

Этанерцепт показан для лечения 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 и/или данными сканирования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ-сканирования).

Бляшечный псориаз

Лечение пациентов с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степенью выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или PUVA-терапию.

Препарат Ривия показан к применению у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет:

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)

Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение распространенного олигоартрита у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость стандартной терапии.

Бляшечный псориаз

Лечение детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет 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 Ривия следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения препаратов, содержащих моноклональные антитела.

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

Режим дозирования

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Ривия дважды в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Применение препарата в дозе 25 мг один раз в неделю может быть менее эффективным и дает более медленный эффект.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Ривия дважды в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Ривия дважды в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Ривия дважды в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Ривия дважды в неделю с интервалом 3–4 дня. Возможно введение 50 мг один раз в неделю путем однократной подкожной инъекции или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

В качестве альтернативы можно применять препарат Ривия по 50 мг дважды в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения Ривия следует вводить в дозе 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю. Терапию следует проводить до достижения ремиссии и, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов. В некоторых случаях продолжительность лечения может составить более 24 недель.

У взрослых пациентов, в зависимости от оценки врача и индивидуальных особенностей пациента, терапию можно проводить непрерывно или с перерывами.

При необходимости повторного назначения препарата Ривия следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости корректировать дозу.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нет необходимости корректировать дозу.

Дети

У детей доза препарата Ривия рассчитывается исходя из массы тела пациента.

Ювенильный идиопатический полиартрит

Дети и подростки от 2 до 18 лет:

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная 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 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Дети от 0 до 2 лет:

Безопасность и эффективность Ривии у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Распространенный олигоартрит

Дети и подростки от 2 до 18 лет:

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная 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 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Дети от 0 до 2 лет:

Безопасность и эффективность Ривии у детей с распространенным олигоартритом в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Псориатический артрит

Подростки от 12 до 18 лет:

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная 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 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Дети от 0 до 12 лет:

Безопасность и эффективность Ривии у детей с псориатическим артритом в возрасте от 0 до

12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Артрит, ассоциированный с энтезитами

Подростки от 12 до 18 лет:

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная 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 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Дети от 0 до 12 лет:

Безопасность и эффективность Ривии у детей с артритом, ассоциированным с энтезитами, в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Бляшечный псориаз

Дети и подростки от 6 до 18 лет:

Доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг). Препарат вводится один раз в неделю, длительность терапии составляет не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается ответа на проводимую терапию.

При необходимости повторного назначения препарата Ривия следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Доза препарата – 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

Дети от 0 до 6 лет:

Безопасность и эффективность Ривии у детей с бляшечным псориазом в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Перед введением препарата необходимо внимательно изучить инструкцию по его применению.

В случае пропуска дозы в положенное время, необходимо ввести препарат сразу же, как только об этом вспомнили, но при условии, что следующая инъекция **должна быть не ранее, чем через день**. В противном случае необходимо пропустить забытую инъекцию. Пациентам следует продолжать вводить препарат в обычный день (дни). Если пациент не вспомнит день, когда должна быть сделана следующая инъекция, проинструктируйте пациента не принимать двойную дозу.

Для применения у детей с массой тела до 62,5 кг необходимо использовать шприцы объемом 1,0 мл с дозировкой препарата 25 мг/мл. Для пациентов, которым необходимо введение менее 25 мг препарата, на этикетке этих шприцов предусмотрены риски.

Инструкции по приготовлению и введению лекарственного препарата см. в разделе 6.6 общей характеристики лекарственного препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата, указанному 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

Необходимо применять препарат с осторожностью у пациентов со следующими заболеваниями и состояниями:

Демиелинизирующие заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), состояния иммунодефицита, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты), алкогольный гепатит среднетяжелого и тяжелого течения, гепатит С, дискразия крови, нервные болезни (рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит).

После прекращения приема препарата Ривия, симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

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

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

Прием препарата Ривия следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. Применение препарата Ривия требует осторожности у пациентов с частыми или хроническими инфекциями в анамнезе или имеющими сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию инфекций (например, тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет).

Безопасность и эффективность этанерцепта у пациентов с хроническими инфекциями не оценивались.

Туберкулез

На фоне терапии этанерцептом сообщалось о случаях активного туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез 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. Профилактику латентного туберкулеза следует начинать до начала

терапии препаратом Ривия. Обследование должно включать детальное изучение анамнеза относительно заболевания туберкулезом или наличия контактов с пациентами с диагнозом туберкулез 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 Ривия не было обнаружено признаков туберкулезной инфекции. Лечащий врач должен контролировать состояние пациента на предмет появления признаков туберкулеза, в т.ч. у пациентов с изначально отрицательными результатами тестов на наличие туберкулезной инфекции.

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

Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу при появлении на фоне лечения препаратом Ривия или после него жалоб или симптомов, характерных для туберкулеза (например, упорного кашля, потери веса, субфебрилитета).

Активация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, инфицированных ранее вирусом гепатита В и получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), включая этанерцепт. 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 Ривия у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Ривия у пациентов, инфицированных ранее вирусом гепатита В. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет признаков гепатита В. При появлении у них симптомов этого заболевания, следует обсудить возможность проведения специфической терапии.

Обострение гепатита С

Зарегистрированы случаи обострения гепатита С у пациентов, получающих терапию этанерцептом, однако причинно-следственная связь с применением этанерцепта не доказана. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при применении препарата Ривия у пациентов с гепатитом С в анамнезе.

Аллергические реакции

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

Иммуносупрессия

При терапии ингибиторами ФНО, в том числе этанерцептом, существует возможность угнетения защитных механизмов организма человека против инфекций и злокачественных новообразований, поскольку ФНО участвует в процессах воспаления и модулирует клеточный иммунный ответ. Однако у взрослых пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом не было выявлено случаев угнетения реакций отсроченной гиперчувствительности, падения уровня иммуноглобулина или изменения численности

популяции клеток-эффекторов.

Эффективность и безопасность лечения этанерцептом у пациентов с иммуносупрессией не изучались.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

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

В ряде контролируемых клинических исследований лимфома чаще диагностировалась у пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, чем у пациентов, которые их не получали. С другой стороны, эти случаи были редкими, а период наблюдения за пациентами из плацебо-группы был короче, чем за пациентами, получающими лечение ингибиторами ФНО. Имеются сообщения о развитии лейкемии на фоне терапии ингибиторами ФНО.

Существует высокий риск возникновения лимфомы и лейкемии у пациентов с ревматоидным артритом, являющимся длительным заболеванием, характеризующимся активным воспалением, что само по себе осложняет оценку риска. Последующий анализ клинических исследований этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом не подтвердил и не исключил повышения риска развития онкологических заболеваний на фоне применения этанерцепта. В соответствии с современными данными нельзя исключить возможный риск развития лимфом, лейкемии или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО.

Рак кожи

Меланома и рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ), был зарегистрирован у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая этанерцепт. Чаще всего РКНМ диагностируют у пациентов с бляшечным псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля. Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуются периодическое обследование кожных покровов.

Образование аутоиммунных антител

Лечение препаратом Ривия может сопровождаться образованием аутоиммунных антител (см. раздел 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 этанерцепт. Следует проявить осторожность при применении препарата Ривия у пациентов с указаниями на заболевания крови в анамнезе. Все пациенты, их родственники/сиделки должны быть осведомлены о том, что, если у пациента во время приема препарата Ривия развиваются признаки и симптомы, характерные для инфекции или гематологических нарушений (например, продолжительная лихорадка, 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 Ривия следует прекратить.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС)

Имеются редкие сообщения о развитии демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, получавших терапию этанерцептом. Были также очень редкие сообщения о развитии периферических демиелинизирующих полинейропатий (включая синдром Гийена-Барре). Исследований применения этанерцепта у пациентов с рассеянным склерозом проведено не было, однако исследования других ингибиторов ФНО при этом заболевании показали возможность его обострения. Перед началом терапии препаратом Ривия рекомендуется тщательно оценить соотношение «риск/польза», неврологический статус у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, в т.ч. недавно возникшими, а также у пациентов, имеющих повышенный риск демиелинизирующего заболевания.

Хроническая сердечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность в отношении назначения препарата Ривия пациентам с ХСН. Сообщалось о редких (<0,1 %) случаях развития ХСН, в том числе у пациентов без подтвержденного имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы. Некоторые из пациентов были моложе 50 лет. Данные ряда исследований позволяют предположить возможность ухудшения ХСН у пациентов, получающих препарат Ривия.

Комбинированная терапия

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

Изучение применения этанерцепта 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 этанерцепт, чем в контрольной группе.

Поэтому, препарат Ривия не рекомендуется для лечения пациентов с гранулематозом Вегенера.

Алкогольный гепатит

Применение этанерцепта для лечения алкогольного гепатита не рекомендуется.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Сообщалось о случаях гипогликемии на фоне терапии этанерцептом у пациентов, принимающих гипогликемические препараты, что требовало снижения их дозы.

Вспомогательные вещества

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

Дети

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 пациентами с ветряной оспой, следует временно прекратить прием препарата Ривия и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса *Varicella zoster*.

Есть сообщения о развитии злокачественных новообразований (в половине случаев ходжкинских и неходжкинских лимфом), часть которых приводили к летальному исходу, у детей и подростков, получавших лечение ингибиторами ФНО, в том числе этанерцептом. Большинство пациентов получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В других случаях имели место различные злокачественные новообразования, включая редкие варианты, связанные с иммуносупрессией. При применении препарата необходимо учитывать риск развития злокачественных новообразований.

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 сульфасалазин.

Отсутствие взаимодействия

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

Метотрексат

Метотрексат не оказывает влияния на фармакокинетику этанерцепта. Влияние этанерцепта на фармакокинетику метотрексата у человека не изучалось.

Дигоксин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Варфарин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Вакцинация

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения этанерцептом. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим этанерцепт. Рекомендуется, чтобы до начала лечения этанерцептом дети и подростки по возможности получили все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок.

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

числа пациентов по сравнению с пациентами, не получающими этанерцепт.

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 Ривия и в течение трех недель после ее прекращения.

Беременность

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

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

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 автомобилем и пользоваться сложной техникой при применении этанерцепта не проводилось. В связи с этим, управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой 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), аллергические реакции, образование антител, зуд и повышение температуры.

При применении этанерцепта были также зарегистрированы серьезные нежелательные реакции. Антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, отрицательно влияют на иммунную систему, и их применение может отрицательно повлиять на защитные свойства организма от инфекций и злокачественных новообразований. Серьезные инфекции поражают менее 1 из 100 пациентов, получающих лечение этанерцептом. Отчеты включали сообщения о летальных и угрожающих жизни инфекциях и сепсисе. Были также зарегистрированы случаи разных злокачественных новообразований при применении этанерцепта, включая рак молочной железы, легкого, кожи и лимфатических узлов (лимфома).

Были также зарегистрированы случаи серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций. К таковым относятся редкие сообщения о панцитопении и очень редкие сообщения об апластической анемии. При применении этанерцепта центральные и периферические демиелинизирующие заболевания наблюдались редко и очень редко, соответственно. Регистрировались редкие случаи волчанки, патологических состояний, связанных с волчанкой, и васкулита.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции (включая инфекции верхних		Серьезные инфекции (включая пневмонию, панникулит, бактериальный артрит, сепсис и	Туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные		Реактивация вируса гепатита В, листериоз

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	дыхательных путей, бронхит, цистит, инфекции кожи)*		паразитарные инфекции)*	и атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода <i>Legionella</i>)*		
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*	Гемофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов)*
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции (см. Подпункт «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), образований	Васкулит (включая васкулит с образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз		Усугубление симптомов дерматомитозита

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		ание аутоантител*				
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), периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию и мультифокальную моторную нейропатию (см. раздел 4.4), судорожный приступ		
Нарушения со стороны			Увеит, склерит			

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
органа зрения						
Нарушения со стороны сердца			Усугубление симптомов сердечной недостаточности (см. раздел 4.4)	Новый приступ застойной сердечной недостаточности (см. раздел 4.4)		
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 кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангioneвротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоподобный	Синдром Стивенса-Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз ³	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			бная сыпь			
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани				Кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, волчаночноподобный синдром		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломерулонефрит**		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль, припухлость)*	Пирексия				

*См. подраздел «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 этанерцептом в ходе клинических исследований продолжительностью до 6 лет, включая 231 пациента, в течение 2 лет получавших лечение этанерцептом в комбинации с метотрексатом в исследовании с активным контролем. Полученные в этих клинических исследованиях значения частоты и заболеваемости соответствовали значениям, ожидаемым для исследуемой популяции. В клинических исследованиях продолжительностью до 2 лет с участием 240 пациентов с псориатическим артритом, получавших этанерцепт, было зарегистрировано

всего 2 случая развития злокачественных новообразований. В клинических исследованиях с участием 351 пациента с анкилозирующим спондилитом, продолжительность которых превышала 2 года, было зарегистрировано 6 случаев злокачественных новообразований у пациентов, получавших этанерцепт. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшковидным псориазом, получавших этанерцепт в двойных слепых и открытых исследованиях продолжительностью до 2,5 лет, было зарегистрировано 30 случаев злокачественных новообразований и 43 случая немеланоцитарного рака кожи.

В группе, включавшей 7416 пациентов, получавших лечение этанерцептом в клинических исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и псориаза, было зарегистрировано 18 случаев развития лимфомы.

В период пострегистрационного наблюдения также сообщалось о развитии злокачественных новообразований различных видов, включая рак молочной железы и легких, а также лимфому (см. раздел 4.4).

Реакции в месте введения препарата

У пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших этанерцепт, отмечалась значительно более высокая частота развития реакций в месте введения препарата по сравнению с группой плацебо (36 % vs. 9 %). Реакции в месте введения препарата, как правило, развивались в первый месяц применения. Средняя продолжительность реакций составляла приблизительно от 3 до 5 дней. В большинстве случаев лечение, в связи с развитием реакций в месте введения препарата, в группах, принимавших этанерцепт, не проводилось. Большинство пациентов, которым назначали лечение по данному поводу, получали средства для наружного применения, такие как кортикостероиды или антигистаминные препараты внутрь. Кроме того, у некоторых пациентов отмечалось повторное развитие реакций в месте введения препарата, характеризующееся одновременным развитием реакции как в месте самых последних, так и предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили транзиторный характер и при лечении повторно не развивались.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с бляшковидным псориазом в течение первых 12 недель лечения примерно у 13,6 % пациентов, получавших лечение этанерцептом, развивались реакции в месте введения препарата по сравнению с 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

Серьезные инфекционные заболевания

В плацебо-контролируемых исследованиях повышение частоты серьезных инфекций (фатальных, угрожающих жизни, требующих госпитализации или внутривенного применения антибиотиков) не наблюдалось. Серьезные инфекции, включавшие абсцесс (различной локализации), бактериемию, бронхит, бурсит, воспаление подкожной клетчатки, холецистит, диарею, дивертикулит, эндокардит (подозреваемый), гастроэнтерит, гепатит В, *Herpes zoster*, язву нижней конечности, инфекцию ротовой полости, остеомиелит, отит, перитонит, пневмонию, пиелонефрит, сепсис, септический артрит, синусит, инфекцию кожных покровов, язву кожных покровов, инфекцию мочевыводящих путей, васкулит и раневую инфекцию, были зарегистрированы у 6,3 % пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение этанерцептом до 48 месяцев. В 2-х летнем исследовании с активным контролем, в течение которого пациенты получали монотерапию этанерцептом, монотерапию метотрексатом или этанерцепт в комбинации с метотрексатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение этанерцепта в комбинации с метотрексатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

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

бляшковидным псориазом, получавших этанерцепт и плацебо. Серьезные инфекции, развивавшиеся у пациентов, получавших лечение этанерцептом, включали воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных слепых и открытых исследованиях псориазического артрита была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония) у 1 пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и фатальных инфекций при применении этанерцепта, которые были вызваны бактериями, микобактериями (включая туберкулез), вирусами и грибами. В некоторых случаях инфекции развивались в течение нескольких недель после начала лечения этанерцептом у пациентов, имеющих помимо ревматоидного артрита предрасполагающие основные заболевания (например, сахарный диабет, ХСН, с активными или хроническими инфекциями в анамнезе) (см. раздел 4.4). Лечение этанерцептом может повышать смертность у пациентов с подтвержденным сепсисом.

При лечении этанерцептом отмечалось развитие оппортунистических инфекций, включая инвазивную грибковую, паразитарную (в том числе вызванную простейшими), вирусную (в том числе *Herpes zoster*), бактериальную (в том числе вызванную листериями и легионеллами), а также атипичную микобактериальную инфекцию. В объединенных данных клинических исследований общая частота оппортунистических инфекций у 15 402 пациентов, получавших этанерцепт, составляла 0,09 %. Частота явлений с поправкой на воздействие препарата составляла 0,06 явлений на 100 пациенто-лет. В период пострегистрационного применения препарата приблизительно половина всех клинических случаев оппортунистических инфекций во всем мире была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Чаще всего регистрировались инвазивные грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Более половины летальных исходов пациентов с оппортунистическими инфекциями была обусловлена инвазивными грибковыми инфекциями. Большинство летальных исходов были зарегистрированы у пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, системными грибковыми инфекциями неустановленной этиологии и аспергиллезом (см. раздел 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 АНА ($\geq 1:40$), была выше у пациентов, получавших этанерцепт (11 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5 %). Доля пациентов, у которых впервые отмечалась выработка антител к двуспиральной ДНК, также была выше при оценке с помощью радиоиммунологического анализа (15 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с 4 % пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с отсутствием антител к двуспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших этанерцепт, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом этанерцепт на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно. У пациентов, включая пациентов с положительным ревматоидным фактором, были зарегистрированы редкие случаи образования других аутоантител в сочетании с волчаночноподобным синдромом или сыпью, которые по данным клинического обследования и биопсии совместимы с подострой кожной формой красной волчанки или дискоидной формой красной волчанки.

Панцитопения и апластическая анемия

В период пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития панцитопении и

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

Интерстициальные заболевания легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явления в виде интерстициальных заболеваний легких у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,06 % (категория частоты «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде интерстициальных заболеваний легких составляла 0,47 % (категория частоты «нечасто»). В постмаркетинговых исследованиях сообщались случаи проявления интерстициальных заболеваний легких (включая пневмонит и фиброз легкого), некоторые из которых были со смертельным исходом.

Сопутствующая терапия анакинрой

В исследованиях, в которых взрослые пациенты получали сопутствующее лечение этанерцептом и анакинрой, наблюдалась более высокая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с применением этанерцепта в виде монотерапии, и у 2 % пациентов (3/139) развивалась нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов $<1000/\text{мм}^3$). Во время нейтропении у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы 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, получавших этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,54 % (категория частоты «нечасто»). В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов составляла 4,18 % (категория частоты «часто»).

Аутоиммунный гепатит

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом составляла 0,02 % (категория частоты «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде аутоиммунного гепатита составляла 0,24 % (категория частоты «нечасто»).

Дети

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В целом частота и виды нежелательных реакций у детей были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов. Отличия от взрослых и другие характерные особенности описаны ниже.

Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в возрасте от 2 до 18 лет, были мягкой и умеренной степени выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди амбулаторных пациентов. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с симптомами асептического менингита, которые разрешились без осложнений (см. раздел 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 этанерцептом после 3 месяцев исследования (часть I, открытое), при этом частота и степень тяжести инфекций была аналогичной у 58 пациентов, которые завершили 12-месячную фазу открытой дополнительной терапии. Типы и частота нежелательных явлений у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом были аналогичными таковым в исследованиях применения этанерцепта у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, причем большинство были легкой степени тяжести. Несколько нежелательных явлений регистрировались чаще у 69 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали этанерцепт в течение 3 месяцев, в сравнении с 349 взрослыми пациентами с ревматоидным артритом. Эти явления включали головную боль (19 % пациентов, 1,7 явления на пациенто-год), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-год), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-год) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-год).

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

В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи воспалительного заболевания кишечника и увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получавших лечение этанерцептом, включая очень незначительное количество случаев, свидетельствующих о возобновлении реакций при повторном назначении этанерцепта (см. раздел 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Максимальная доза препарата Ривия не установлена. В рамках клинического исследования здоровым добровольцам вводилась доза 60 мг/м², однократно, что не привело к развитию лимитирующей дозу токсичности.

При лечении пациентов с ревматоидным артритом не было зарегистрировано случаев превышения предельной токсичной дозы. Наивысшая доза, введенная внутривенно, составила 32 мг/м² с последующим подкожным введением 16 мг/м² дважды в неделю. Специфический антидот для препарата Ривия неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L04AB01

Механизм действия

ФНО является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при

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

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

Значительная часть патологических изменений в суставах при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также изменениях кожи в виде псориатических бляшек возникают за счет воздействия провоспалительных молекул, вовлеченных в систему, контролируемую ФНО. Механизм действия этанерцепта, по-видимому, заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО с рецепторами ФНО на поверхности клетки. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, молекулы адгезии или протеиназы). И эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с псориатическим артритом Ривия улучшает физическую активность и снижает вероятность развития поражения периферических суставов.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Этанерцепт медленно абсорбируется из места подкожной инъекции, достигая максимальной концентрации приблизительно через 48 часов после однократной дозы препарата. Абсолютная биодоступность оставляет 76 %. При введении дозы препарата дважды в неделю достигаются в два раза более высокие равновесные концентрации, чем те, что наблюдаются после однократной дозы. После однократного подкожного введения 25 мг препарата средняя максимальная концентрация этанерцепта в плазме крови была $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – $235 \pm 96,6$ мкг·час/мл.

Доза препарата 50 мг, введенная однократно, биоэквивалентна дозе, полученной путем двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

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.

Явных различий в фармакокинетике этанерцепта у мужчин и женщин нет.

Линейность

Видимого насыщения клиренса в границах дозы не наблюдалось.

Особые группы пациентов

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.

Лица пожилого возраста

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

Дети

Ювенильный идиопатический полиартрит

Профиль концентраций в сыворотке крови аналогичен таковому у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Моделирование позволяет предположить, что у детей старшего возраста (10–17 лет) и взрослых пациентов уровень этанерцепта в сыворотке крови примерно одинаков, а у детей младшего возраста он будет существенно ниже.

Бляшечный псориаз

Равновесные концентрации этанерцепта в сыворотке крови детей в возрасте от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом и детей с ювенильным идиопатическим полиартритом, которые получали этанерцепт, соответственно, в дозе 0,8 мг/кг один раз в неделю (максимальная доза 50 мг в неделю) и 0,4 мг/кг 2 раза в неделю (максимальная доза 50 мг в неделю) на протяжении 48 и 12 недель, были сходными (1,6–2,1 мкг/мл). Значение этого показателя совпадало с таковым у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, которым этанерцепт вводился в дозе 25 мг 2 раза в неделю.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицин

Натрия цитрата дигидрат

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Сахароза

Натрия хлорид

6М раствор хлороводородной кислоты или 5М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 0,5 мл (для дозировки 50 мг/мл) или 1,0 мл (для дозировок 25 мг/мл и 50 мг/мл) в стерильные шприцы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл со стальной иглой и бромбутиловым стоппером с покрытием FluroTec® с системой защиты иглы или без нее. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1,0 мл (для дозировки 50 мг/мл) в стерильные шприцы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл со стальной иглой и бромбутиловым стоппером с покрытием FluroTec®. Каждый шприц помещают в автоинжектор. На каждый автоинжектор наклеивают самоклеящуюся этикетку.

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

По 4, 8 или 24 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем и соответствующим количеством салфеток спиртовых помещают в картонную пачку.

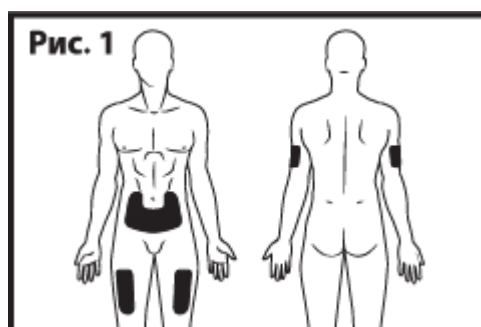
На пачку может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

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

Инструкции по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата Ривия

Выбор места инъекции

- Рекомендуются три места для введения препарата Ривия: передняя поверхность средней трети бедра; живот, кроме области размером 5 см вокруг пупка; наружная поверхность плеча (см. рис. 1). Если вы делаете инъекцию себе, не следует использовать наружную поверхность



плеча.

- Каждую инъекцию следует выполнять в новое место. Место каждой новой инъекции должно быть на расстоянии не менее 3 см от места предыдущих инъекций. **Не вводите** препарат в участки, в которых есть болезненность, покраснение кожи, кровоподтек или уплотнение. Не вводите в участки со шрамами или растяжками. (Может оказаться полезным записывать места предыдущих инъекций).

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

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

Пациенты или их родители/опекуны, которые будут проводить инъекции, должны быть проинформированы о том, как правильно проводить инъекцию. В случае, если в дальнейшем инъекции будут проводиться самим пациентом или его родителями/опекуном, то первое введение необходимо осуществить под контролем квалифицированного медицинского персонала.

Подготовка к инъекции

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

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

- **Оставьте шприц с раствором препарата Ривия на 15–30 минут, чтобы он нагрелся до комнатной температуры. Не снимайте** колпачок с иглы шприца, пока он не достигнет комнатной температуры. Не подогревайте препарат Ривия каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде).

- Вымойте руки с мылом в теплой воде.

- Убедитесь, что раствор в шприце прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый. В противном случае не вводите раствор. Используйте другой шприц, предварительно заполненный препаратом Ривия.

- Вам также понадобятся: спиртовая салфетка и ватный шарик или марлевая салфетка.

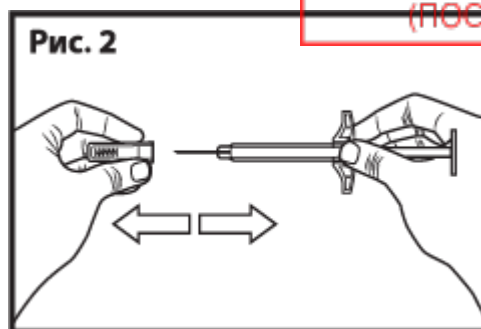
Подготовка участка кожи и введение раствора

- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить препарат Ривия, чистой спиртовой салфеткой. **Не касайтесь** этой области до выполнения инъекции.

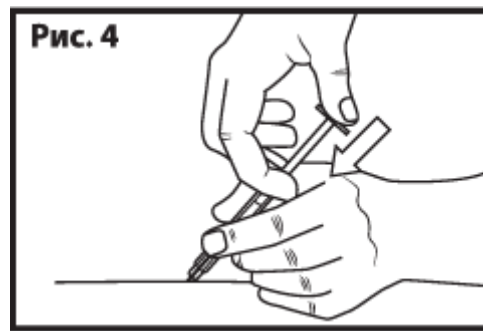
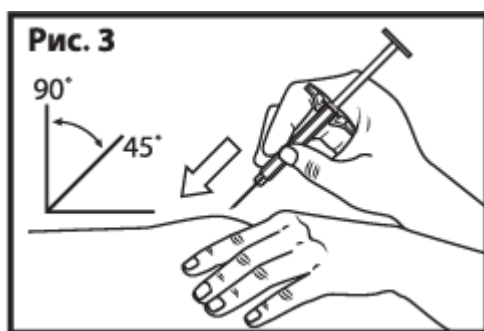
- Снимите колпачок с иглы, с силой потянув его со шприца (см. рис. 2). **Соблюдайте осторожность, не сгибая и не перекручивая колпачок во время удаления, чтобы не повредить иглу.**

- При удалении колпачка на конце иглы может появиться капля жидкости; это допустимо.

- Не касайтесь иглы и избегайте ее соприкосновения с любой другой поверхностью. Не касайтесь поршня и не надавливайте на него. Это может привести к вытеканию жидкости из шприца.



- При необходимости сделать инъекцию менее 25 мг, держите шприц объемом 25 мл вертикально иглой вверх, медленно нажимайте на поршень, выдавливая лишнюю жидкость, и установите его на отметке в соответствии с дозой препарата, которую Вам необходимо ввести, согласно назначению врача. В шприце останется тот объем препарата, который соответствует Вашей дозе.
- Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте ее. Второй рукой держите шприц, как карандаш.
- Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90° (см. рис. 3). Со временем вы найдете угол, наиболее удобный при введении. Старайтесь не вводить иглу в кожу слишком медленно или с чрезмерным усилием.



- После того, как игла полностью войдет в кожу, выпустите складку кожи, которую вы держали. Свободной рукой придерживайте основание шприца, чтобы стабилизировать его положение. Затем надавите на поршень, чтобы ввести весь раствор с **медленной** постоянной скоростью (см. рис. 4).
- Когда шприц станет пустым, извлеките иглу из кожи; старайтесь держать ее под тем же углом, под которым ее вводили.
- Надавите ватным шариком или марлевой салфеткой на место инъекции в течение 10 секунд. Может возникнуть небольшая кровоточивость. **Не протирайте** место инъекции. Можно наложить повязку.

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

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



Этап 1. Подготовка к введению препарата

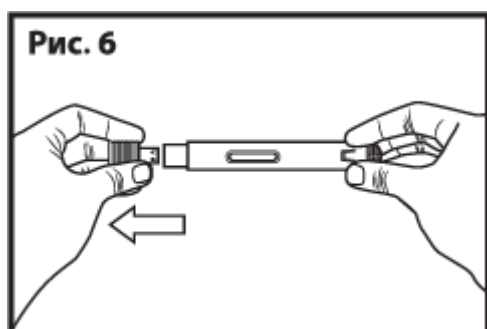
- Выберите чистую, хорошо освещенную, плоскую рабочую поверхность.
- Соберите следующие предметы, которые необходимы для выполнения инъекции, и поместите их на рабочую поверхность:
 - а. Один предварительно наполненный автоинжектор и одну спиртовую салфетку (извлеките их из картонной пачки с автоинжекторами, которую вы храните в холодильнике). Не встряхивайте при этом автоинжектор.
 - б. Один ватный шарик или марлевую салфетку.
- Оцените состояние раствора в автоинжекторе через прозрачное смотровое окошко. Допустимо вводить только прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый раствор, не содержащий видимых частиц. В противном случае следует использовать другой автоинжектор, а затем обратиться за помощью к врачу или медицинской сестре.

Не снимая розового колпачка иглы, подождите приблизительно 15–30 минут, чтобы раствор препарата в автоинжекторе согрелся до комнатной температуры. Это позволит повысить комфортность инъекции. Не согревайте автоинжектор другим способом. Всегда кладите автоинжектор в места, недоступные для детей.

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

Этап 2. Введение препарата

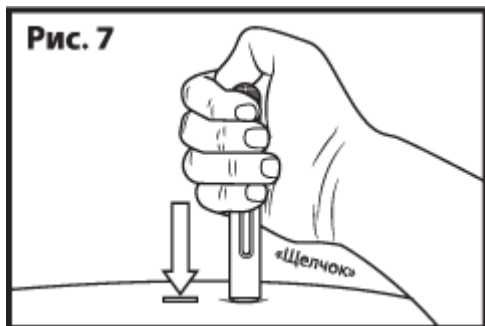
- После согревания раствора до комнатной температуры в течение приблизительно 15–30 минут, вымойте руки мылом и водой.
- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить препарат Ривия, чистой спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. **Не касайтесь** этой области до выполнения инъекции.
- Достаньте автоинжектор, снимите с него колпачок, потянув его прямо на себя (см. рис. 6). Во избежание повреждения иглы, закрытой колпачком, не наклоняйте колпачок, снимая его, и не пытайтесь надеть его снова после снятия. После удаления колпачка иглы вы увидите зеленый защитный экран, слегка выступающий за край автоинжектора. Сама игла будет



оставаться внутри автоинжектора до момента ее активации.

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

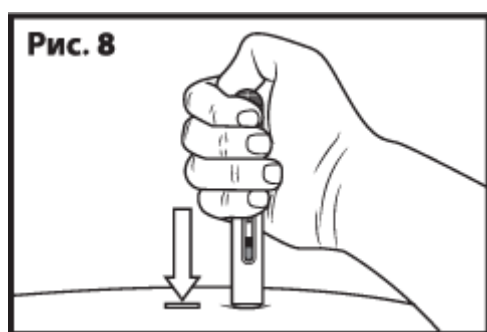
- Не оказывая давления на кнопку активации, расположенную в верхней части автоинжектора, установите ее под прямым углом (90°) к месту введения и плотно прижмите ее открытый конец к коже таким образом, чтобы защитный экран полностью ушел внутрь автоинжектора. При этом будет определяться легкое вдавление кожи (см. рис. 7). Необходимо помнить, что кнопка активации будет оставаться заблокированной, что не позволит активировать автоинжектор до тех пор, пока защитный экран не окажется полностью внутри автоинжектора.



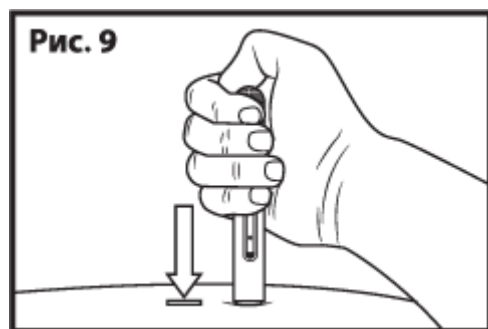
- Плотно прижмите автоинжектор к коже и убедитесь, что зеленый защитный экран полностью вошел внутрь нее (вы услышите щелчок). Для выполнения инъекции нажмите и сразу отпустите белую кнопку, расположенную в верхней части автоинжектора. Продолжайте удерживать автоинжектор плотно прижатым к коже, пока в смотровом окне вы не увидите, что розовый плунжер шприца полностью опустился (рис. 8 и рис. 9).

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

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



Не пытайтесь использовать данный автоинжектор повторно, также не начинайте использовать



новый автоинжектор, не посоветовавшись с медицинской сестрой или фармацевтом.

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

Утилизация иглы и шприца

Предварительно заполненный шприц предназначен только для одноразового применения. **Никогда** не используйте шприц и иглу повторно, **никогда** не надевайте колпачок на иглу повторно. Иглу и шприц следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Утилизация использованного автоинжектора

Автоинжектор предназначен только для однократного использования, поэтому его повторное применение не допускается.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

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

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

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

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, 130

Телефон: +996 (312) 25-74-78

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro, pharmareg2@pharmareg.pro

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

0056, г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП-№(005745)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ривия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.