

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энбрел, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этанерцепт

2.1 Общее описание

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).

2.2 Качественный и количественный состав

В каждом флаконе содержится 10 мг этанерцепта.

После восстановления в 1 мл раствора содержится 10 мг этанерцепта.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Лиофилизат

Белый лиофилизированный порошок или белая пористая масса.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Энбрел применяется по следующим показаниям:

Ювенильный идиопатический полиартрит

Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

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

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

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

Бляшечный псориаз у детей

Лечение детей в возрасте 6 лет и старше 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 ювенильного идиопатического полиартрита, бляшечного псориаза.

Режим дозирования

Ювенильный идиопатический полиартрит (дети в возрасте 2 лет и старше)

Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится два раза 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.

Распространенный олигоартрит (дети старше 2 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.

Псориатический артрит (подростки старше 12 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.

Артрит, ассоциированный с энтезитами (подростки старше 12 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.

Бляшечный псориаз (дети в возрасте 6 лет и старше)

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

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 принимать двойную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

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

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

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

Способ применения

Энбрел вводится путем подкожной инъекции.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Подробные указания по приготовлению и введению растворенного во флаконе препарата Энбрел приведены в листке-вкладыше в разделе «Инструкция по приготовлению и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел®».

4.3. Противопоказания

Применение препарата Энбрел противопоказано:

- 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

Для возможности контроля эффектов при введении биологического лекарственного препарата рекомендуется записывать его торговое название и номер серии в медицинскую карту пациента.

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 периода полувыведения этанерцепта, равную примерно 70 часам (7–300 часов).

При применении препарата Энбрел сообщалось о сепсисе, туберкулезе, паразитарных инфекциях (включая вызванные простейшими организмами) и тяжелых инфекциях, в том числе оппортунистических, включая инвазивные грибковые инфекции, вирусные инфекции (включая вызванные Herpes Zoster), бактериальные инфекции (включая листериоз и легионеллез) и атипичные микобактериальные инфекции. Неправильная диагностика перечисленных инфекций, особенно грибковых и других оппортунистических инфекций, приводила к запоздалому назначению необходимого лечения и, в некоторых случаях, летальному исходу. При обследовании больных нужно принимать во внимание возможность развития у них оппортунистических инфекций, например, эндемичных микозов. Пациенты, у которых новые инфекции развиваются на фоне лечения препаратом Энбрел, должны находиться под тщательным наблюдением. **Применение препарата Энбрел следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция.** Нужно весьма осторожно применять Энбрел у пациентов с частыми или хроническими инфекциями в анамнезе или имеющими основное заболевание, например, прогрессирующий или плохо контролируемый сахарный диабет, который может способствовать развитию инфекций.

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.

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 соответствующие скрининговые процедуры (соответственно локальным требованиям), а именно, туберкулиновый кожный тест и рентгенография легких. Следует учитывать возможность ложноотрицательного туберкулинового теста, особенно у больных в тяжелом состоянии или пациентов с нарушенным иммунитетом.

Не следует применять препарат Энбрел при наличии у пациента активного туберкулеза. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Энбрел. В этом случае соотношение пользы и риска лечения препаратом Энбрел должно быть тщательно проанализировано.

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).

Реактивация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, инфицированных ранее вирусом гепатита В (ВГВ) и получавших ингибиторы ФНО, включая Энбрел. Эти сообщения касались реактивации вируса гепатита В у пациентов с положительными результатами анализа на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (anti-HBc) и отрицательными результатами анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Перед применением препарата Энбрел у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Пациентам с положительным результатом анализов на вирус гепатита В рекомендуется получить консультацию у врача, имеющего опыт лечения гепатита В. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Энбрел у больных-носителей вируса гепатита В. Необходимо наблюдать этих пациентов на предмет признаков и симптомов активной инфекции гепатита В на протяжении всего лечения и затем в течение нескольких недель после его завершения. Достоверные данные по лечению пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, противовирусными препаратами в сочетании с антагонистами ФНО отсутствуют. В случае развития гепатита В лечение этих пациентов препаратом Энбрел следует прекратить и начать эффективную противовирусную терапию в сочетании с надлежащей поддерживающей терапией.

Обострение гепатита С

Зарегистрированы случаи обострения гепатита С у пациентов, получающих терапию препаратом Энбрел. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел у пациентов с гепатитом С в анамнезе.

Аллергические реакции

Аллергические реакции часто сопутствуют приему препарата Энбрел. Аллергические реакции включали ангионевротический отек и крапивницу; имели место серьезные реакции. При любых тяжелых аллергических или анафилактических реакциях следует немедленно прекратить прием препарата Энбрел и начать соответствующее лечение. Резиновый колпачок (крышка) шприца с растворителем содержит латекс (сухой натуральный каучук), который может вызывать реакции гиперчувствительности при

обращении с ним или при введении препарата Энбрел лицам с известной или возможной чувствительностью к латексу.

Иммуносупрессия

При терапии ингибиторами ФНО, в том числе препаратом Энбрел, существует возможность угнетения защитных механизмов организма человека против инфекций и злокачественных новообразований, поскольку ФНО участвует в процессах воспаления и модулирует клеточный иммунный ответ. Однако у взрослых больных ревматоидным артритом на фоне лечения препаратом Энбрел не было выявлено случаев угнетения реакций 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 прием препарата Энбрел и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса Varicella Zoster.

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

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

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

Чаще лимфома 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. К тому же 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. Вместе с тем, в соответствии с современными данными нельзя исключить возможный риск развития лимфом, лейкемии или других злокачественных новообразований и у пациентов, получающих ингибиторы ФНО.

Есть сообщения о развитии злокачественных новообразований, часть которых приводило к летальному исходу, у детей и подростков, получавших лечение ингибиторами ФНО, в том числе препаратом Энбрел. Приблизительно в половине таких случаев развивалась лимфома. В других случаях имели место различные злокачественные новообразования, включая редкие варианты, связанные с иммуносупрессией. При применении препарата необходимо учитывать риск развития злокачественных новообразований у детей и подростков.

Рак кожи

Меланома и немеланомный рак кожи (НМРК), был зарегистрирован у больных, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая Энбрел. Чаще всего НМРК диагностируют у больных бляшечным псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля.

Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуются периодическое обследование кожных покровов.

Вакцинация

По возможности рекомендуется получение детьми всех необходимых вакцин согласно текущему календарю прививок до начала терапии препаратом Энбрел.

Живые вакцины не следует применять одновременно с препаратом Энбрел. Данные о вторичной передаче инфекции из живых вакцин пациентам, получающим Энбрел, отсутствуют. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования 184 пациента с псориатическим артритом также получали поливалентную пневмококковую полисахаридную вакцину на 4 неделе. В данном исследовании иммунный ответ, опосредованный В-клетками, на пневмококковую полисахаридную вакцину возник у большинства пациентов с псориатическим артритом, получающих Энбрел, однако титры, в общей сложности, были умеренно снижены, а у нескольких пациентов титры отличались в 2 раза по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших Энбрел. Клиническая значимость данного факта неизвестна.

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 больных ревматоидным артритом с положительным ревматоидным фактором.

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении и очень редких случаях апластической анемии, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших Энбрел. Следует проявить осторожность при применении препарата Энбрел у больных, с указаниями на заболевания крови в анамнезе. Все пациенты, их родственники/сиделки должны быть осведомлены о том, что, если у пациента во время приема препарата Энбрел развиваются признаки и симптомы, характерные для инфекции или гематологических нарушений (например, продолжительная лихорадка, боль в горле, 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

Хотя применение препарата Энбрел у больных рассеянным склерозом не было изучено, исследования других ингибиторов ФНО при этом сопутствующем заболевании показали возможность его обострения.

Перед началом терапии препаратом Энбрел рекомендуется тщательно оценить соотношение «риск/польза», неврологический статус у пациентов с предшествовавшим обострением демиелинизирующего заболевания и у пациентов, имеющих повышенный риск развития демиелинизирующего заболевания.

Хроническая сердечная недостаточность (ХНС)

Следует соблюдать осторожность в отношении применения препарата Энбрел у пациентов 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 о безопасности препарата Энбрел, который назначали вместе с метотрексатом, были схожи с данными из отчетов о применении препарата Энбрел и метотрексата в отдельности. Долгосрочная безопасность при приеме препарата Энбрел с другими базисными противовоспалительными препаратами не исследована.

Изучение применения препарата Энбрел в комбинации с другой системной терапией или фототерапии бляшечного псориаза не проводилось.

Алкогольный гепатит

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы у 48 госпитализированных пациентов, получавших Энбрел или плацебо по поводу алкогольного гепатита умеренной или тяжелой степени, Энбрел характеризовался отсутствием эффективности; смертность у пациентов, получавших Энбрел, через 6 месяцев была статистически достоверно выше. В связи с этим, Энбрел не следует применять для лечения алкогольного гепатита. Врачи должны соблюдать осторожность при применении препарата Энбрел у пациентов с алкогольным гепатитом умеренной или тяжелой степени.

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.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Сообщалось о случаях гипогликемии на фоне терапии препаратом Энбрел у пациентов, принимающих противодиабетические препараты, что требовало коррекции их дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В рамках исследований 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом не было обнаружено различий в частоте нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций у пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших Энбрел, по сравнению с пациентами более молодого возраста. Однако следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, особое внимание уделяя возникновению инфекций.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анакинра

На фоне комбинированной терапии препаратом Энбрел и анакинра наблюдалось значительное повышение частоты развития серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с пациентами, которым вводили только Энбрел или только анакинру.

Совместное применение препарата Энбрел и анакинры не показало клинического преимущества и поэтому не рекомендуется.

Абатацепт

Одновременное применение абатацепта и препарата Энбрел 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 Энбрел, описано значительное снижение числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только Энбрел или только сульфасалазин.

Отсутствие взаимодействия

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий при одновременном применении препарата Энбрел 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 препаратом Энбрел. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим Энбрел. Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Энбрел пациенты с ювенильным идиопатическим полиартритом по возможности получили все необходимые прививки в соответствии с действующим национальным календарем прививок.

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 ингибиторы 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

Препарат Энбрел не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Дети

Нежелательные реакции 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 (см. пункт «Взрослые пациенты» ниже). 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 реакциях 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 реакций 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 реакций 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-лет), тошноту (9 %, 1,0 явления на пациенто-лет), боль в животе (19 %, 0,74 явления на пациенто-лет) и рвоту (13 %, 0,74 явления на пациенто-лет).

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.

Нежелательные реакции 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 реакции были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.

Взрослые пациенты

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. ингибиторы ФНО, такие как этанерцепт, отрицательно влияют на иммунную систему, и их применение может отрицательно повлиять на защитные свойства организма от инфекций и злокачественных новообразований. Серьезные инфекции поражают менее 1 из 100 пациентов, получающих лечение препаратом Энбрел. Отчеты включали сообщения о летальных и угрожающих жизни инфекциях и сепсисе. Были также зарегистрированы случаи различных злокачественных новообразований при применении препарата Энбрел, включая рак молочной железы, легких, 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 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 и паразитарные инфекции)*	Туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные, атипичные микобактериальные, вирусные инфекции и инфекции, вызванные бактериями рода <i>Legionella</i>)*		Реактивация вируса гепатита В, листериоз
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные			Немеланомный рак кожи* (см. раздел 4.4)	Злокачественная меланома (см. раздел 4.4), лимфома, лейкоз		Карцинома Меркеля (см. раздел 4.4), саркома Капоши

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но <1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но <1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
новообразования (включая кисты и полипы)						
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения *	Апластическая анемия*	Гематофагocитарный 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 дерматомитозита
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Явления, связанные с демиелинизацией ЦНС, свидетельствующие о рассеянном склерозе или местных демиелинизирующих		

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но <1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но <1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
				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 органа зрения			Увеит, склерит			

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но <1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но <1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны сердца			Усугубление симптомов сердечной недостаточности (см. раздел 4.4)	Новый приступ хронической сердечной 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*		

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но <1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но <1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангионевротический отек, псориаз (включая новый случай возникновения или обострение, а также пустулезный псориаз с преимущественным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазоподобная сыпь	Синдром Стивенса — Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительности), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсический эпидермальный некролиз	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				Кожная форма системной красной волчанки, подострая форма системной красной волчанки, волчаночноподобный синдром		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломерулонефрит		

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но <1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но <1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*	Пирексия				

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

† См. подпункт «Нежелательные реакции у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом», расположенный выше.

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-х 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 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 Энбрел. В группе, включавшей 2711 пациентов с бляшковидным псориазом, получавших 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 Энбрел, отмечалась значительно более высокая частота развития реакций в месте введения препарата по сравнению с группой плацебо (36% vs. 9%). Реакции в месте введения препарата, как правило, развивались в первый месяц применения. Средняя продолжительность реакций составляла приблизительно от 3 до 5 дней. В большинстве случаев лечение, в связи с развитием реакций в месте введения препарата, в группах, принимавших 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 бляшечным 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 Энбрелом, монотерапию метотрекатом или Энбрел в комбинации с метотрекатом, частота возникновения серьезных инфекций была одинаковой в трех разных группах. Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что применение Энбрела в комбинации с метотрекатом могло быть связано с повышенным риском развития инфекций.

В плацебо контролируемых исследованиях продолжительностью до 24 недель не было выявлено различий в частоте возникновения инфекций между группами пациентов с бляшечным псориазом, получавших Энбрел и плацебо. Серьезные инфекции,

развивавшиеся у пациентов, получавших лечение препаратом Энбрел, включали воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, пневмонию, холецистит, остеомиелит, гастрит, аппендицит, стрептококковый фасциит, миозит, септический шок, дивертикулит и абсцесс. В двойных-слепых и открытых исследованиях псориатического артрита была зарегистрирована серьезная инфекция (пневмония) у 1 пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и фатальных инфекций при применении препарата Энбрел, которые были вызваны бактериями, микобактериями (включая туберкулез), вирусами и грибами. В некоторых случаях инфекции развивались в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Энбрел у пациентов, имеющих помимо ревматоидного артрита предрасполагающие основные заболевания (например, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, с активными или хроническими инфекциями в анамнезе) (см. раздел 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 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 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 Энбрел, по сравнению с 4% пациентов, получавшими плацебо) и с помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках *Crithidia luciliae* (3% пациентов, получавших Энбрел, по сравнению с отсутствием антител к двухспиральной ДНК у пациентов, получавших плацебо). Доля пациентов, получавших Энбрел, у которых отмечалась выработка антикардиолипидных антител, увеличивалась аналогичным образом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Влияние длительного лечения препаратом Энбрел на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно.

У пациентов, включая пациентов с положительным ревматоидным фактором, были зарегистрированы редкие случаи образования других аутоантител в сочетании с

волчаночноподобным синдромом или сыпью, которые по данным клинического обследования и биопсии совместимы с подострой кожной формой красной волчанки или дискоидной формой красной волчанки.

Панцитопения и апластическая анемия

В период пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития панцитопении и апластической анемии, некоторые из которых имели летальный исход (см. раздел 4.4).

Интерстициальные заболевания легких

В контролируемых клинических исследованиях этанерцепта при его применении по всем показаниям частота (доля пациентов) нежелательных реакций 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 реакций в виде интерстициальных заболеваний легких составляла 0,47% (категория частоты «нечасто»). В постмаркетинговых исследованиях сообщались случаи проявления интерстициальных заболеваний легких (включая пневмонит и фиброз легкого), некоторые из которых были со смертельным исходом.

Сопутствующая терапия анакинрой

В исследованиях, в которых взрослые пациенты получали сопутствующее лечение препаратом Энбрел и анакинрой, наблюдалась более высокая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с применением препарата Энбрел в виде монотерапии, и у 2 % пациентов (3/139) развивалась нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мм³). Во время нейтропении у одного пациента развился панникулит, который разрешился после госпитализации (см. разделы 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

См. раздел «Резюме профиля безопасности» выше.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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. Один пациент с ревматоидным артритом ошибочно самостоятельно вводил 62 мг препарата Энбрел подкожно дважды в неделю на протяжении 3 недель без появления нежелательных эффектов. 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 сыворотке крови и синовиальной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом. При бляшечном псориазе инфильтрация воспалительными клетками, в том числе Т-клетками, обуславливает повышенные уровни ФНО в псориатических бляшках в сравнении с непораженными участками кожи. 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 различными рецепторами фактора некроза опухоли (ФНОР) на поверхности клетки: 55-килодальтон (p55) и 75-килодальтон (p75). Оба ФНОР присутствуют в организме в мембраносвязанной и растворимой формах. Растворимые ФНОР регулируют биологическую активность ФНО.

ФНО и лимфотоксин существуют преимущественно как гомотримеры, причем 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.

Механизм действия

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 ФНОР 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), которые могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО.

5.2. Фармакокинетические свойства

Взрослые пациенты

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 этанерцепта 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 в плазме крови была $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – $235 \pm 96,6$ мкг·час/мл.

Пропорциональность дозе формально не оценивалась, однако 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

Этанерцепт медленно выводится из организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 70 часов.

У пациентов с ревматоидным артритом клиренс равен приблизительно 0,066 л/час, что несколько ниже его значения 0,11 л/час у здоровых добровольцев. Фармакокинетические характеристики этанерцепта у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом сходны.

При введении этанерцепта в дозах 50 мг один раз в неделю и 25 мг 2 раза в неделю у пациентов с анкилозирующим спондилитом AUC этанерцепта в равновесном состоянии составляет 466 мкг·ч/мл и 474 мкг·ч/мл, соответственно.

Почечная или печеночная недостаточность

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 недостаточностью функции печени или почек не требуется коррекция дозы.

Не обнаружено видимых различий фармакокинетики этанерцепта у мужчин и женщин.

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 она будет существенно ниже.

Бляшечный 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

Лиофилизат

Маннитол

Сахароза

Трометамол (в виде смеси трометамола и трометамола гидрохлорида для коррекции pH)

Растворитель

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)

4 года.

После восстановления

Раствор препарата Энбрел рекомендуется использовать сразу после восстановления. В случае, если раствор не используется сразу, его можно хранить в холодильнике (2 °С – 8 °С) в течение **6 часов**. В случае, если раствор не используется по истечении 6 часов, его следует уничтожить.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат, содержащий 10 мг этанерцепта, помещают во флаконы из бесцветного стекла (тип I), которые укупоривают резиновой пробкой и закатывают алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным (FLIP OFF) колпачком.

По 1,0 мл растворителя в одноразовый шприц из бесцветного стекла (тип I).

По 1 флакону с лиофилизатом в комплекте с 1 шприцем, содержащим растворитель, 1 инъекционная игла, 1 адаптер для флакона и 2 спиртовые салфетки помещают в пластиковую упаковку из ПВХ и запечатывают бумагой.

По 4 пластиковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

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

К лекарственному препарату прилагается растворитель в шприце в комплекте с иглой для инъекции, 1 адаптер для флакона и 2 спиртовые салфетки.

Инструкции по применению и обращению

Энбрел растворяют в 1 мл воды для инъекций перед использованием и вводят путем подкожной инъекции. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета, без комков, хлопьев или частиц. Во флаконе может оставаться некоторое количество белой пены. Это является нормальным явлением. Энбрел не следует применять, если в течение 10 минут растворился не весь порошок во флаконе. Начните заново, используя другой флакон.

Подробные указания по приготовлению и введению растворенного во флаконе препарата Энбрел приведены в листке-вкладыше в разделе 7 «Инструкции по приготовлению и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел®».

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист,

Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192,

Тел.: +1 (212) 733-23-23

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: ЛП-№(006397)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

31.07.2024

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/>.