

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этанерцепт.

1 мл раствора для подкожного введения содержит 50 мг этанерцепта.

1 предварительно заполненный шприц объемом 0,5 мл содержит 25 мг этанерцепта.

1 предварительно заполненный шприц объемом 1,0 мл содержит 50 мг этанерцепта.

1 шприц-ручка объемом 1,0 мл содержит 50 мг этанерцепта.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От прозрачного до слабо опалесцирующего бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

Допускается наличие небольших полупрозрачных или белых плавающих частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эрелзи показан к применению у взрослых, а также у детей в возрасте старше 12 лет с массой тела 62,5 кг и более.

Ревматоидный артрит

В комбинации с метотрексатом Эрелзи назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был неадекватным.

Эрелзи может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата.

Эрелзи показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапию метотрексатом.

Ювенильный идиопатический полиартрит

Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение распространенного олигоартрита у детей в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение псориатического артрита у детей в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у детей в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость стандартной терапии.

Псориатический артрит

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

Аксиальная форма спондилоартрита

Анкилозирующий спондилит

Лечение взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых традиционная терапия не привела к существенному улучшению.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Этанерцепт показан для лечения взрослых пациентов с тяжелым течением нерентгенологического аксиального спондилоартрита, у которых отмечался неадекватный ответ или резистентность к стандартной терапии, а также имеются объективные признаки активности заболевания, подтвержденные повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или данными МРТ-сканирования.

Псориаз

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

Лечение детей в возрасте старше 12 лет и с массой тела более 62,5 кг с хроническим 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 Эрелзи должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического полиартрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита или псориаза.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг 1 раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Псориазический артрит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг 1 раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Аксиальная форма спондилоартрита

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг 1 раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза – 50 мг 1 раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Псориаз

Рекомендуемая доза – 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня.

Возможно введение 50 мг препарата 1 раз в неделю путем однократной подкожной инъекции или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

В качестве альтернативы можно применять Эрелзи по 50 мг 2 раза в неделю на протяжении не более 12 недель. При необходимости продолжения лечения Эрелзи следует вводить в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 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.

Продолжительность лечения

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

При необходимости повторного назначения препарата Эрелзи, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю.

Длительность терапии у некоторых больных может превышать 24 недели.

Пропуск дозы

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 пожилого возраста (65 лет и старше)

Нет необходимости корректировать дозу или способ применения.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Нет необходимости корректировать дозу.

Дети (старше 12 лет и имеющие массу тела 62,5 кг и более)

У детей в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг применение препарата Эрелзи противопоказано.

Ювенильный идиопатический полиартрит

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Эрелзи 2 раза в неделю с интервалом 3 – 4 дня.

Альтернативная доза – 50 мг 1 раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно.

Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Распространенный олигоартрит

У данной группы пациентов препарат Эрелзи применяют как у взрослых: разовая доза 25 мг. Препарат вводится 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение 50 мг 1 раз в неделю.

Псориатический артрит

У данной группы пациентов препарат Эрелзи применяют как у взрослых: разовая доза 25 мг. Препарат вводится 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение 50 мг 1 раз в неделю.

Артрит, ассоциированный с энтезитами

У данной группы пациентов препарат Эрелзи применяют как у взрослых: разовая доза 25 мг. Препарат вводят 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Возможно введение 50 мг 1 раз в неделю.

Псориаз

Разовая доза препарата составляет 50 мг. Препарат вводится 1 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 Эрелзи, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Разовая доза препарата составляет 50 мг 1 раз в неделю.

Способ применения

Подкожно.

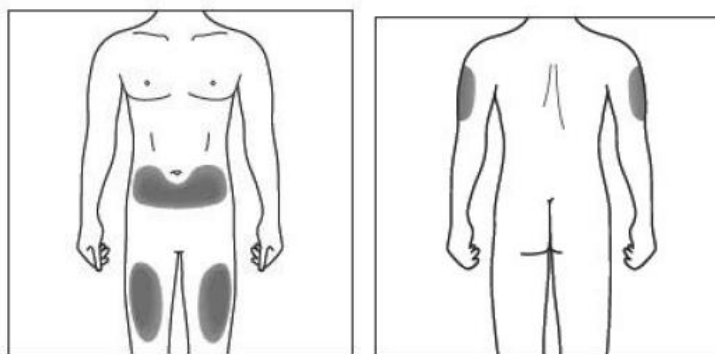
Перед введением препарата проверяйте дату окончания срока годности. В случае, если эта дата уже прошла, не используйте шприц или шприц-ручку!

Препарат Эрелзи следует хранить в оригинальной упаковке (картонной пачке) при температуре от 2 до 8 °С. Однократно препарат можно хранить при температуре 25 ± 2 °С в течение не более 28 дней (после этого следует вводить препарат, нельзя повторно помещать в холодильник).

Выбор места инъекции

- Рекомендуются три места для введения препарата Эрелзи: (1) передняя поверхность средней трети бедра; (2) живот, кроме области размером 5 см вокруг пупка; (3) наружная поверхность плеча (см. рис. 1). Если вы делаете инъекцию себе, не следует использовать наружную поверхность плеча.

Рис.1



- Каждую инъекцию следует выполнять в новое место. Место 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).

- Для пациентов с 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 Эрелзи в предварительно заполненном 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!

Всегда кладите шприц в места, недоступные для детей.

1. Извлеките картонную коробку с предварительно заполненными шприцами с препаратом Эрелзи из холодильника и поместите ее на чистую хорошо освещенную ровную рабочую поверхность. Возьмите один предварительно заполненный шприц. Не встряхивайте шприц. Поместите картонную коробку с оставшимися предварительно заполненными шприцами обратно в холодильник.
2. **Оставьте шприц с раствором Эрелзи на 15-30 минут, чтобы он нагрелся до комнатной температуры. НЕ ОТКРЫВАЙТЕ блистер и НЕ СНИМАЙТЕ колпачок с иглы шприца, пока он не достигнет комнатной температуры. Не подогревайте Эрелзи каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде).**
3. Вымойте руки с мылом в теплой воде.
4. Достаньте шприц из блистера и убедитесь, что раствор в шприце прозрачный или слабо опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого цвета, может содержать незначительное количество небольших полупрозрачных или белых плавающих частиц. В противном случае не вводите раствор. Используйте другой шприц, предварительно

заполненный препаратом Эрелзи. Не вводите препарат, если шприц сломан или предохранитель иглы активирован (см. рис. 2).

Рис. 2



5. Не используйте шприц, если он упал на твердую поверхность или если он упал после того, как был снят колпачок иглы.

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

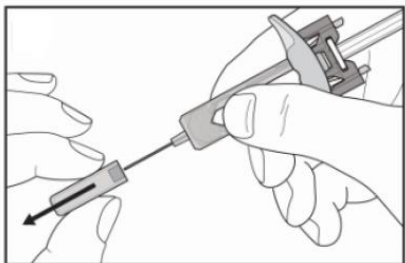
Подготовка участка кожи и введение раствора Эрелзи

Рис. 3



- Круговыми движениями протрите участок кожи, в который будете вводить препарат Эрелзи, чистой спиртовой салфеткой. **НЕ КАСАЙТЕСЬ** этой области до выполнения инъекции (см. рис. 3).

Рис. 4



- Снимите колпачок с иглы, с силой потянув его со шприца (см. рис. 4). **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.

Рис. 5

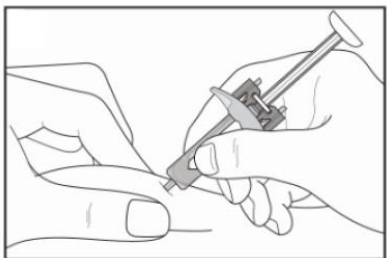


Рис. 6

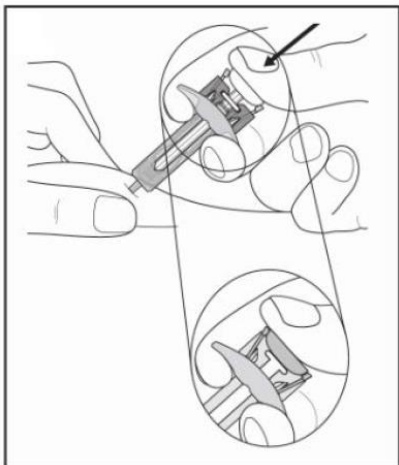


Рис. 7

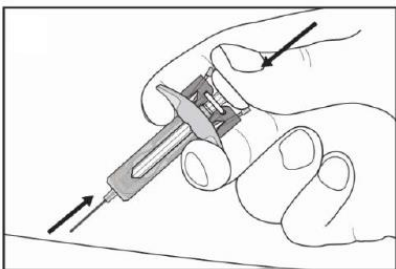
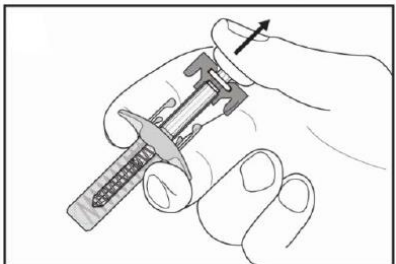


Рис. 8



- Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте её. Второй рукой держите шприц, как карандаш.
- Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90° (см. рис. 5). Со временем вы найдете угол, наиболее удобный при введении. Старайтесь не вводить иглу в кожу слишком медленно или с чрезмерным усилием.
- Затем надавите на поршень, чтобы ввести весь раствор с **медленной** постоянной скоростью.
- Удерживайте поршень нажатым, как указано на рисунке 6, около 5 секунд.
- Когда шприц станет пустым, удерживая поршень нажатым, осторожно извлеките иглу из кожи (см. рис. 7); старайтесь держать ее под тем же углом, под которым ее вводили.
- Осторожно отпустите поршень – игла автоматически закроется предохранителем (см. рис. 8).
- Надавите ватным шариком или марлевой салфеткой на место инъекции в течение 10 секунд. Может возникнуть небольшая кровоточивость. **НЕ ПРОТИРАЙТЕ** место инъекции. Можно наложить повязку.

Если у Вас есть вопросы, пожалуйста, обратитесь к врачу или медицинской сестре, которые работают с препаратом Эрелзи.

Инструкция по подготовке и введению раствора для подкожного введения препарата

Эрелзи в предварительно заполненной шприц-ручке

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

Предварительно заполненная шприц-ручка

Рис. 9



Этап 1. Подготовка к введению препарата Эрелзи

- Выберите чистую, хорошо освещенную, плоскую рабочую поверхность.

Препарат Эрелзи нельзя смешивать в одном шприце или флаконе с другими препаратами! Соберите следующие предметы, которые необходимы для выполнения инъекции, и поместите их на рабочую поверхность:

- Одну предварительно заполненную шприц-ручку и одну спиртовую салфетку.** Не встряхивайте при этом шприц-ручку.
- Один ватный шарик или марлевую салфетку.**
 - Проверьте дату окончания срока годности на шприц-ручке. В случае если эта дата уже прошла, не используйте шприц-ручку. Обратитесь к лечащему врачу.
 - Оцените состояние раствора в шприц-ручке через прозрачное смотровое окошко.

Допустимо вводить только прозрачный или слабо опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор, который может содержать незначительное количество небольших полупрозрачных или белых плавающих частиц. В противном случае следует использовать другую шприц-ручку. Не используйте шприц-ручку, если защитная пломба вскрыта.

- Не снимая колпачок иглы, подождите приблизительно 15–30 минут, чтобы раствор препарата Эрелзи в шприц-ручке согрелся до комнатной температуры. Это позволит повысить комфортность инъекции. Не согревайте шприц-ручку другим способом.

Всегда кладите шприц-ручку в места, недоступные для детей.

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

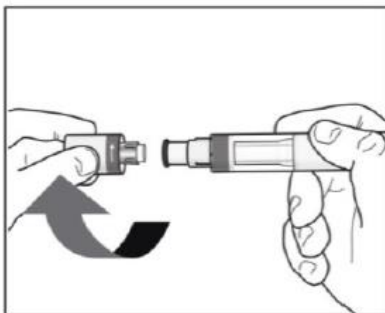
Этап 2. Введение препарата Эрелзи

Рис. 10



- 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 Эрелзи, чистой спиртовой салфеткой и дайте высохнуть (см. рис. 10). **НЕ КАСАЙТЕСЬ** этой области до выполнения инъекции.

Рис. 11



- Снимите колпачок шприц-ручки, повернув его, как показано на рисунке (см. рис. 11). Не пытайтесь закрыть шприц-ручку колпачком повторно!
- Используйте шприц-ручку в течение 5 минут после снятия колпачка.
- Не используйте шприц-ручку, если она упала, после того как Вы сняли защитный колпачок.

Рис. 12

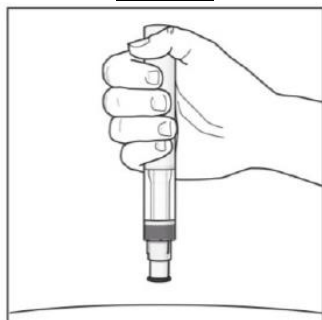
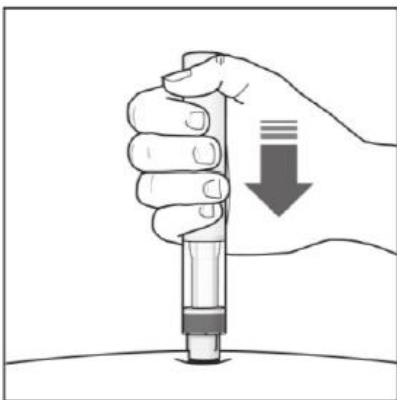
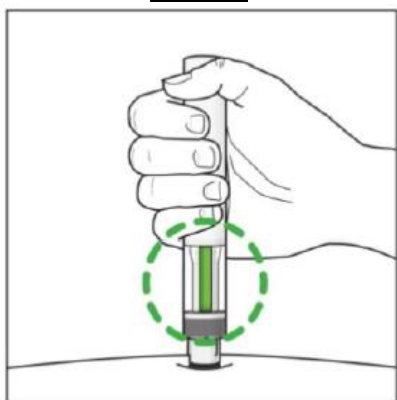


Рис. 13



- **Плотно** прижмите шприц-ручку к коже для введения препарата (см. рис. 13). Вы должны услышать два щелчка:
- **1-ый щелчок** означает начало введения препарата. Продолжайте плотно прижимать шприц-ручку к коже.

Рис. 14



- Зеленый индикатор в смотровом окошке указывает на процесс введения препарата.
- Через несколько секунд Вы услышите **2-ой щелчок** – он указывает на то, что введение почти завершено.
- Проверьте, что окошко стало полностью зеленым и индикатор больше не смещается (см. рис. 14).

Рис. 15



- Введение препарата завершено (см. рис. 15).
- Примечание:* если индикатор не стал полностью зеленым, следует обратиться к врачу.

- В месте инъекции может возникнуть небольшая кровоточивость. Надавите ватным шариком или марлевой салфеткой на место инъекции в течение 10 секунд. Не трите место инъекции. Если необходимо, можно наложить повязку.

При наличии у вас вопросов, пожалуйста, задайте их врачу, медицинской сестре или фармацевту, имеющим опыт работы с препаратом Эрелзи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к этанерцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сепсис или риск возникновения сепсиса.
- Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.
- Дети в возрасте младше 12 лет или с массой тела менее 62,5 кг.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

После прекращения лечения препаратом Эрелзи симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

Пациенты должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения препарата Эрелзи, в ходе лечения и после окончания курса терапии, принимая во внимание среднюю продолжительность периода полувыведения этанерцепта, равную примерно 70 ч (7–300 ч). При применении препарата Эрелзи сообщалось о сепсисе, туберкулезе, паразитарных инфекциях (включая вызванные 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 Эрелзи, должны находиться под тщательным наблюдением. Лечение препаратом Эрелзи следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. Следует с осторожностью назначать препарат Эрелзи пациентам с частыми или хроническими инфекциями в анамнезе или имеющим сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию инфекций (например, тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет). Безопасность и эффективность препарата Эрелзи у пациентов с хроническими инфекциями не оценивалась. Следует соблюдать осторожность при применении этанерцепта у пожилых пациентов и обращать особое внимание на развитие инфекций.

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 туберкулеза может быть связано с реактивацией латентной инфекции, а также с развитием новой инфекции. До начала терапии все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. Обследование должно включать детальное изучение анамнеза относительно заболевания туберкулезом или наличия контактов с туберкулезными пациентами и данных о предшествующей или текущей иммуносупрессивной терапии. У всех пациентов должны быть выполнены необходимые скрининговые исследования, соответствующие локальным требованиям, 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 Эрелзи 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 Эрелзи при наличии у пациента активного туберкулеза. В случае наличия неактивного туберкулеза перед началом терапии препаратом Эрелзи

необходимо назначение стандартной противотуберкулезной терапии в соответствии с локальными рекомендациями. В этом случае должно быть тщательно проанализировано соотношение пользы и риска лечения препаратом Эрелзи.

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

Активация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях активации вируса гепатита В у носителей (в том числе у пациентов с положительным результатом на *анти-НВс* и отрицательным *НВsAg*), которые получали ингибиторы ФНО-α, 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 Эрелзи у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Несмотря на то, что связь с применением этанерцепта не доказана, следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Эрелзи у пациентов-носителей вируса гепатита В. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет признаков гепатита В в период применения этанерцепта и в течение нескольких недель после окончания лечения. При появлении симптомов этого заболевания следует обсудить возможность проведения специфической терапии.

Обострение гепатита С

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

Аллергические реакции

Аллергические реакции часто сопутствуют применению этанерцепта. При любых тяжелых аллергических или анафилактических реакциях следует немедленно прекратить лечение препаратом Эрелзи и начать соответствующее лечение.

Иммуносупрессия

При терапии ингибиторами ФНО- α , в том числе препаратом Эрелзи, 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 концентрации иммуноглобулина или изменения численности популяции клеток-эффекторов.

У детей с ювенильным идиопатическим артритом 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 лечение препаратом Эрелзи и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса *Varicella zoster*.

Эффективность и безопасность лечения препаратом Эрелзи пациентов с иммуносупрессией не изучались.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

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

В ряде контролируемых клинических исследований лимфома чаще диагностировалась у пациентов, принимающих ингибиторы ФНО- α , чем у пациентов, которые их не получали. С другой стороны, эти случаи были редкими, а период наблюдения за пациентами из группы плацебо был короче, чем за пациентами, получающими лечение ингибиторами ФНО- α . Имеются сообщения о развитии лейкоза на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Существует высокий риск возникновения лимфомы и лейкоза 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 лимфомы, лейкоза или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α .

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

Рак кожи

Меланома и рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ), были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО- α , включая этанерцепт. Чаше всего РКНМ диагностируют у пациентов с псориазом. Были получены сообщения о развитии карциномы Меркеля. Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуется периодическое обследование кожных покровов.

Выработка аутоиммунных антител

Лечение препаратом Эрелзи 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 побочных реакций.

Единичные случаи формирования 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 развития панцитопении и очень редких случаях апластической анемии, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших этанерцепт. Следует проявить осторожность при применении препарата Эрелзи у пациентов с указанием на заболевания крови в анамнезе. Все пациенты, их родственники/сиделки должны быть осведомлены о том, что, если у пациента во время

лечения препаратом Эрелзи 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 Эрелзи следует прекратить.

Поражение ЦНС

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

ХСН

Следует соблюдать осторожность в отношении назначения препарата Эрелзи пациентам с ХСН. Сообщалось о редких ($< 0,1\%$) случаях развития ХСН, в т.ч. 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 этанерцепт.

Комбинированная терапия

Комбинация этанерцепта и метотрексата не дала неожиданных результатов при исследовании безопасности. Долгосрочное изучение продолжается. Данные по безопасности препарата Эрелзи, который назначали в комбинации с метотрексатом, были схожи с таковыми при применении препарата Эрелзи и метотрексата по отдельности.

Долгосрочная безопасность применения препарата Эрелзи в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами не исследовалась.

Изучение применения препарата Эрелзи в комбинации с другой системной терапией или фототерапией 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 Эрелзи не рекомендуется для лечения пациентов с гранулематозом Вегенера.

Алкогольный гепатит

Применение этанерцепта для лечения алкогольного гепатита не рекомендуется.

Сахарный диабет

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

Вспомогательные вещества

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

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, поэтому не рекомендуется.

Абатацепт

Одновременное применение абатацепта и этанерцепта сопровождалось повышением частоты серьезных нежелательных явлений. Данная комбинация лекарственных препаратов не продемонстрировала клинических преимуществ, 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. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении этанерцепта и сульфасалазина.

Отсутствие взаимодействия

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий при одновременном применении этанерцепта с глюкокортикостероидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), 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 влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Варфарин

Не обнаружено клинически значимого 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 Эрелзи и в течение трех недель после ее прекращения.

Беременность

Влияние этанерцепта на исходы беременности было изучено в двух наблюдательных когортных исследованиях. В ходе наблюдательного исследования, посвященного сравнению исходов беременности у женщин, принимавших этанерцепт в первом триместре,

было зарегистрировано повышение частоты развития значительных врожденных пороков развития, чем в группе, не получавших этанерцепт или иные антагонисты ФНО. Типы значительных врожденных пороков соответствовали выявленным в общей популяции; каких-либо особых вариантов таких осложнений выявлено не было. Изменения частоты спонтанных аборт, мертворождений или незначительных врожденных пороков развития отмечено не было. В другом наблюдательном международном реестровом исследовании, в котором сравнивали риск возникновения нежелательных исходов беременности у женщин, получавших этанерцепт в течение первых 90 дней беременности, и у женщин, получавших терапию небиологическими препаратами, не было обнаружено повышения риска возникновения значительных врожденных пороков развития. Данное исследование также не выявило повышения риска возникновения незначительных врожденных пороков развития, преждевременных родов, рождения мертвого плода или инфекций в течение первого года жизни для младенцев, рожденных женщинами, получавшими этанерцепт во время беременности. Применять препарат Эзелза 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 препарата Эрелзи 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. Регистировались редкие случаи волчанки, патологических состояний, связанных с волчанкой, и васкулита.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

В рамках системно-органного класса нежелательные реакции распределены по следующим категориям частоты (прогнозируемое количество пациентов, у которых возникает реакция): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции и (включая инфекции и верхних дыхательных путей, бронхит, цистит, инфекции и 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
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>			Немеланомные злокачественные опухоли кожи* (см. раздел 4.4.)	Злокачественная меланома (см. раздел 4.4.), лимфома, лейкоз		Карцинома Меркеля (см. раздел 4.4.), саркома Капоши

<i>(включая кисты и полипы)</i>						
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения	Панцитопения*	Апластическая анемия*	Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов)*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Аллергические реакции (см. подраздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»), выработка аутоантител*	Васкулит (включая васкулит с образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител)	Серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз		Усугубление симптомов дерматомиозита
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Увеит, склерит			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Усугубление симптомов сердечной недостаточно сти (см. раздел 4.4.)	Новый приступ застойной сердечной недостаточности (см. раздел 4.4.)		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы,</i>				Интерстициальная болезнь легких (включая пневмонит		

органов грудной клетки и средостения				и легочный фиброз)*		
Желудочно- кишечные нарушения			Воспалитель ные заболевания кишечника			
Нарушения со стороны печени и желчевывод ящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Аутоиммунный гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь	Ангионеврот ический отек, псориаз (включая новый случай возникновен ия или обострение, а также пустулезный псориаз с преимуществ енным поражением кистей и стоп), крапивница, псориазопод обная сыпь	Синдром Стивенса- Джонсона, кожный васкулит (включая васкулит при гиперчувствительнос ти), многоформная эритема, лихеноидные реакции	Токсичес кий эпидерма льный некролиз	
Нарушения со стороны				Кожная красная волчанка, подострая		

мышечной, скелетной и соединительной ткани				кожная красная волчанка, волчаночноподобный синдром		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гломерулонефрит**		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции и (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость)*	Пирексия				

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

** Нежелательная реакция, выявленная в ходе пострегистрационных исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Сто двадцать девять (129) новых злокачественных новообразований различных видов наблюдалось у 4114 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение этанерцептом в ходе клинических исследований продолжительностью 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 реакций как в месте самых последних, так и предшествующих инъекций. Как правило, данные реакции носили транзиторный характер и при лечении повторно не развивались.

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

Серьезные инфекционные заболевания

В плацебоконтролируемых 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 плацебоконтролируемых 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 псориатического 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, хроническую сердечную недостаточность, с активными и хроническими инфекциями в анамнезе) (см. раздел 4.4.). Лечение этанерцептом может повышать смертность 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 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 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 этанерцептом 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 явлений в виде интерстициальных заболеваний легких у пациентов, получающих этанерцепт без сопутствующей терапии метотрексатом, составляла 0,06 % (категория частоты «редко»). В контролируемых клинических исследованиях, в которых разрешалось сопутствующее применение этанерцепта и метотрексата, частота (доля пациентов) нежелательных явлений в виде интерстициальных заболеваний легких составляла 0,47 % (категория частоты «нечасто»). В постмаркетинговых исследованиях сообщались случаи проявления интерстициальных заболеваний легких (включая пневмонит и фиброз легкого), некоторые из которых были со смертельным исходом.

Сопутствующая терапия анакинрой

В исследованиях, в которых взрослые пациенты получали сопутствующее лечение 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 побочных реакций у детей были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов. Отличия от взрослых и другие характерные особенности описаны ниже.

Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в возрасте от 2 до 18 лет, были легкой и умеренной степени выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди 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/расстройство

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 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 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 препарата (см. раздел 4.4.).

Нежелательные явления у пациентов детского возраста с бляшечным псориазом

В 48-недельном исследовании у 211 детей в возрасте от 4 до 17 лет с детским бляшечным псориазом зарегистрированные нежелательные явления были аналогичными таковым в предыдущих исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Максимальная доза препарата Эрелзи 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 2 раза в неделю. Специфический антидот для препарата Эрелзи неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L04AB01.

Механизм действия

Фактор некроза опухоли (TNF, ФНО-α) является основным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Повышение концентрации ФНО-α 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-α с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО-α. ФНО-α и лимфотоксин относятся к провоспалительным цитокинам, которые связываются с двумя четко различимыми рецепторами ФНО-α на поверхности клетки: 55-килодальтон (p55) и 75-килодальтон (p75). Оба рецептора ФНО-α

присутствуют в организме в мембраносвязанной и свободной формах. Свободные (растворимые) рецепторы ФНО-α регулируют биологическую активность ФНО-α.

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

Фармакодинамические эффекты

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-α. Механизм действия этанерцепта, по-видимому, заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО-α с его рецепторами на поверхности клетки. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО-α, способствуя биологической инактивации ФНО-α. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, молекулы адгезии или протеазы). Эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО-α.

У пациентов с активным псориатическим артритом этанерцепт ингибирует прогрессирование структурных повреждений, улучшает физическую активность и снижает вероятность развития поражения периферических суставов.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические характеристики этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом сходны.

Абсорбция

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

Введенная однократно доза этанерцепта 50 мг 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

Этанерцепт медленно выводится из организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 70 ч. У пациентов с ревматоидным артритом клиренс составляет приблизительно 0,066 л/ч, что несколько ниже значения 0,11 л/ч у здоровых добровольцев.

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.

Нарушения функции почек и печени

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.

Пол

Явных различий в фармакокинетике этанерцепта у мужчин и женщин нет.

Дети

Ювенильный идиопатический артрит

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.

Псориаз

Равновесные концентрации этанерцепта в сыворотке крови детей в возрасте от 4 до 17 лет с псориазом и детей с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали этанерцепт, соответственно в дозе 0,8 мг/кг 1 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 этанерцепт вводился в дозе 25 мг 2 раза в неделю.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лимонная кислота безводная,
натрия цитрат дигидрат,
натрия хлорид,
сахароза,
L-лизина гидрохлорид,
натрия гидроксид (для коррекции pH),
хлористоводородная кислота (для коррекции pH),
вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1. По 0,5 мл (25 мг) или 1,0 мл (50 мг) раствора в шприце для одноразового использования из прозрачного стекла; шприц помещен в предохранитель иглы, снабжен иглой, закрытой резиновым колпачком, упором для пальцев и пластиковым поршнем. По 1 шприцу в блистере. По 1, 2 или 4 блистера в пачке картонной вместе с инструкцией по применению. Или по 3 пачки картонные по 4 блистера вместе с инструкцией по применению в дополнительной пачке картонной.

2. По 1,0 мл (50 мг) раствора в шприце из прозрачного стекла, расположенном внутри ручки треугольной формы для одноразового использования с пластиковым колпачком (шприц-ручка) с этикеткой с прозрачным окошком. По 1, 2 или 4 шприц-ручки в пачке картонной с картонным держателем вместе с инструкцией по применению. Или по 3 пачки картонные по 4 шприц-ручки вместе с инструкцией по применению в дополнительной пачке картонной.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия на картонной пачке допускается наличие наклеек.

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

- Предварительно заполненный шприц предназначен только для одноразового применения. **НИКОГДА** не используйте шприц и иглу повторно. **НИКОГДА** не одевайте колпачок на иглу повторно. Утилизируйте иглу, шприц и колпачок в соответствии с указаниями Вашего врача или медсестры.
- Предварительно заполненная шприц-ручка предназначена только для однократного использования, поэтому ее повторное применение не допускается. **Не пытайтесь** закрыть шприц-ручку колпачком повторно! Утилизация использованных шприц-ручек и колпачка должна производиться в соответствии с инструкциями врача, медицинской сестры или фармацевта.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005722)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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