

Энбрел — Enbrel (Этанерцепт)

- лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита у детей и подростков в возрасте 2-17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.
- лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию.

Владелец регистрационного удостоверения: PFIZER, Inc. (США)

Произведено: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, GmbH & Co.KG (Германия)

Упаковано: WYETH PHARMACEUTICALS (Великобритания)

Код АТХ: L04AB01 (Etanercept)

Активное вещество: этанерцепт (etanercept) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Энбрел

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения в виде порошка белого цвета или пористой массы.

	1 фл.
этанерцепт	10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 40 мг, сахароза 10 мг, триметамол (в виде смеси триметамола и триметамола гидрохлорида до достижения значения рН 7.4) 1.2 мг.

Растворитель: вода д/и (1 мл).

10 мг — флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (1 мл шприцы 1 шт.), иглами д/и (1 шт.), адаптером для фл. (1 шт.) и салфетками спиртовыми (2 шт.) — упаковки пластиковые (4) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Препарат с противовоспалительным действием. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)

Фармако-терапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство

Фармакологическое действие

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

ФНО и лимфотоксин существуют преимущественно как гомотримеры, их биологическая активность зависит от перекрестной сшивки ФНОР, находящихся на поверхности клетки. Димерные растворимые рецепторы, такие как этанерцепт, имеют большее сродство к ФНО, чем мономерные рецепторы, и, поэтому, являются значительно более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО с их клеточными рецепторами. Кроме того, использование Fc-фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора удлиняет период полувыведения из сыворотки крови. Значительная часть патологических изменений в суставах при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также изменения кожи в виде псориатических бляшек возникают за счет воздействия провоспалительных молекул, вовлеченных в систему, контролируемую ФНО. Механизм действия этанерцепта, по-

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

Фармакокинетика

Дети

Ювенильный идиопатический полиартрит

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

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.

Взрослые

Этанерцепт медленно абсорбируется из места подкожной инъекции, достигая C_{max} 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 C_{max} в плазме крови была $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) — $235 \pm 96,6$ мкг×ч/мл. Видимого насыщения клиренса в границах дозы не наблюдалось. 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.

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 спондилоартритом 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 мкгч/мл и 474 мкгч/мл, соответственно.

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.

Показания препарата Энбрел

Ювенильный идиопатический полиартрит

- лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита у детей и подростков в возрасте 2-17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата.

Псориаз

- лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию.

Режим дозирования

Подкожно.

Лечение препаратом Энбрел должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ювенильного идиопатического полиартрита, псориаза.

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 дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

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 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 Энбрел, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Доза препарата — 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) 1 раз в неделю.

В случае пропуска дозы в положенное время, необходимо ввести препарат сразу же, как только об этом вспомнили, по при условии, что следующая инъекция должна быть не ранее чем через день. В противном случае необходимо пропустить забытую инъекцию и сделать вовремя очередную инъекцию.

Нарушение функции печени и почек

Нет необходимости корректировать дозу.

Инструкция по приготовлению и введению раствора для подкожного введения препарата Энбрел

Введение

Не пытайтесь использовать препарат Энбрел, пока Вы не уверены, что поняли, как его правильно приготовить и ввести.

Не смешивайте Энбрел с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Приготовленный раствор следует использовать в течение 6 часов.

Подготовка к введению препарата

Тщательно вымойте руки.

Выберите чистую хорошо освещенную плоскую рабочую поверхность.

Пластиковая упаковка для введения одной дозы препарата должна содержать предметы, перечисленные ниже. (Если в пластиковой упаковке не хватает какого-либо предмета, не используйте его и свяжитесь с фармацевтом). Используйте только перечисленные предметы. *Не используйте* другие шприцы.

- 1 флакон, содержащий лиофилизат препарата Энбрел
- 1 шприц, содержащий прозрачный бесцветный растворитель (вода для инъекций)
- 1 инъекционная игла
- 1 адаптер для флакона
- 2 спиртовые салфетки

Проверьте срок годности (месяц и год) на маркировке флакона и шприца. Их не следует использовать по истечении указанного срока.

Приготовление дозы препарата Энбрел для инъекции

Достаньте содержимое пластиковой упаковки.

Удалите пластиковый колпачок с флакона. Не снимайте резиновую пробку и алюминиевое кольцо вокруг горлышка флакона.

С помощью чистой спиртовой салфетки протрите резиновую пробку на флаконе с препаратом Энбрел. После обработки не прикасайтесь к ней руками и не допускайте ее контакта с какой-либо поверхностью.

Поставьте флакон в вертикальное положение на чистую плоскую поверхность.

Удалите бумажное покрытие с упаковки с адаптером для флакона.

Не вынимая адаптер из пластиковой упаковки, поместите его на флакон с препаратом Энбрел таким образом, чтобы острие адаптера было в центре приподнятого круга на крышке флакона.

Одной рукой прочно держите флакон на плоской поверхности. Другой рукой надавите на упаковку с адаптером по направлению строго вниз, пока не почувствуете, что острие адаптера прошло через крышку флакона, и не почувствуете и не услышите, как ободок адаптера попал на место. Не надавливайте на адаптер под углом. Важно, чтобы острие адаптера полностью прошло через крышку флакона.

Держа флакон в одной руке, удалите пластиковую упаковку с адаптера для флакона.

Удалите защитное покрытие с кончика шприца, отломив белый колпачок по перфорированной линии. Для того чтобы это сделать, удерживайте один конец колпачка одной рукой, а другой рукой крепко держите другой конец белого колпачка и потяните вниз, пока он не сломается. Не удаляйте часть белого колпачка, оставшуюся на шприце.

Не используйте шприц, если кончик колпачка уже отломан по перфорированной линии. Возьмите другую упаковку.

Держа шприц за стеклянный цилиндр (но не за белый колпачок) в одной руке и адаптер для флакона (но не сам флакон) в другой, соедините шприц с адаптером для флакона, вставив кончик в отверстие и повернув по часовой стрелке до полного соединения.

Добавление растворителя

Держа флакон вертикально на плоской поверхности, очень медленно надавите на поршень, пока весь растворитель не окажется во флаконе. Это поможет снизить образование пены (множества пузырьков).

После добавления растворителя в препарат Энбрел поршень может подняться самостоятельно. Это нормально и связано с давлением воздуха.

Не отсоединяя шприц, аккуратно вращайте флакон, чтобы растворить порошок. Не встряхивайте флакон. Дождитесь полного растворения порошка (обычно это занимает менее 10 минут). Раствор должен быть прозрачным и бесцветным, без комков, хлопьев или частиц. Во флаконе может остаться немного белой пены, это нормально.

Не используйте препарат Энбрел, если порошок во флаконе не растворился в течение 10 минут. Возьмите новую пластиковую упаковку с препаратом.

Как набрать раствор препарата Энбрел из флакона.

Врач или его ассистент должен был проинформировать Вас, какое количество раствора следует набрать из флакона. Если врач не дал таких инструкций, свяжитесь с ним.

Не отсоединяя шприц от флакона и адаптера для флакона, поднимите флакон до уровня глаз, держа его вверх дном. Надавите на поршень, чтобы он полностью вошел в шприц.

Затем медленно потяните за поршень, чтобы набрать жидкость в шприц. Наберите лишь необходимую часть раствора, как указал врач вашего ребенка. После того как вы набрали требуемую дозу препарата Энбрел, в шприце может остаться воздух. Не беспокойтесь об этом, поскольку вы удалите воздух из шприца позже.

Держа флакон вверх дном, открутите шприц от адаптера, повернув его против часовой стрелки.

Положите наполненный шприц на чистую ровную поверхность. Убедитесь, что кончик шприца ничего не касается. Будьте осторожны и не надавите на поршень.

Как надеть иглу на шприц

Игла помещена в пластиковый контейнер для сохранения ее стерильности.

Чтобы открыть пластиковый контейнер, держите его короткий широкий конец в одной руке. Другой рукой возьмите более длинную часть контейнера.

Чтобы сломать пломбу, потяните более длинную часть вниз, а затем вверх, пока она не отломится.

После того как пломба сломана, удалите короткую широкую часть пластикового контейнера.

Игла останется в длинной части упаковки.

Держа иглу и контейнер в одной руке, возьмите шприц и вставьте кончик шприца в отверстие иглы.

Присоедините шприц к игле, повернув его по часовой стрелке до полного соединения.

Удалите колпачок с иглы, потянув за него; старайтесь не задеть иглу и не допустите контакта иглы с чем-либо. Постарайтесь не сгибать и не крутить колпачок при удалении, чтобы не повредить иглу.

Держа шприц вертикально, удалите пузырьки воздуха, медленно нажимая на поршень, пока весь воздух не выйдет из шприца.

Выбор места инъекции

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

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

предыдущих инъекций).

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

Подготовка места инъекции и введение раствора Энбрел

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

Когда очищенный участок кожи полностью высохнет, одной рукой соберите кожу в складку и удерживайте ее. Второй рукой держите шприц, как карандаш.

Быстрым коротким движением направьте иглу в кожу под углом от 45° до 90°. Со временем вы найдете угол, наиболее удобный для ребенка. Старайтесь не вводить иглу в кожу слишком медленно или с чрезмерным усилием.

После того, как игла полностью войдет в кожу, выпустите складку кожи, которую вы держали. Свободной рукой придерживайте основание шприца, чтобы стабилизировать его положение. Затем надавите на поршень, чтобы ввести весь раствор с медленной постоянной скоростью.

Когда шприц станет пустым, извлеките иглу из кожи; старайтесь держать ее под тем же углом, под которым ее вводили.

Надавите ватным тампоном на место инъекции в течение 10 секунд. Может возникнуть небольшая кровоточивость. Не протирайте место инъекции. Можно наложить повязку.

Утилизация расходных материалов

Никогда не используйте шприц и иглы повторно. Утилизируйте иглы и шприц, следуя рекомендациям вашего врача, медицинской сестры или фармацевта.

Если у Вас есть вопросы, пожалуйста, обратитесь к врачу или медсестре, которые работают с препаратом Энбрел.

Побочное действие

Побочные реакции в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), единичные случаи (частоту определить невозможно).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхиты, циститы, инфекции кожи); нечасто -серьезные инфекции (включая пневмонию, флегмону, септический артрит, сепсис и паразитарные инфекции); редко — туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные и атипичные микобактериальные инфекции и заболевания, вызванные *Legionella*); единичные случаи — инфекции, вызванные *Listeria*.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто — рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ); редко — лимфома, меланома; единичные случаи — лейкемия, карцинома Меркеля.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — тромбоцитопения; редко — анемия, лейкопения, нейтропения, панцитопения; очень редко — апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто — аллергические реакции (см. подраздел «Кожа и подкожная клетчатка»), образование аутоантител; нечасто — системный васкулит (включая ANCA-ассоциированный васкулит); редко — серьезные аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм), саркоидоз; единичные случаи — синдром активации макрофагов.

Нарушения со стороны нервной системы: редко — судороги, явления демиелинизации в ЦНС, сходные с наблюдающимися при рассеянном склерозе или состоянием локальной демиелинизации, такие, как неврит зрительного нерва и поперечный миелит (см. раздел «Особые указания»);

очень редко — периферические демислинизирующие заболевания (включая синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, демиелинизирующую полинейропатию, мультифокальную моторную нейропатию).

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — увеит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — интерстициальные заболевания легких (включая пневмонит и фиброз легких).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — повышение активности «печеночных» ферментов, аутоиммунный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — кожный зуд; нечасто — ангионевротический отек, крапивница, сыпь, псориазоподобная сыпь, псориаз (включая дебют заболевания или ухудшение и пустулезное поражение, в основном, подошв и ладоней); редко — кожные формы васкулита, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема; очень редко — токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: редко — кожные проявления подострой красной волчанки, дискоидная красная волчанка, волчаночноподобный синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, кожный зуд, боль, припухлость); часто — лихорадка.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: редко — ухудшение течения застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (см. раздел «Особые указания»).

Побочные реакции у детей

Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом в возрасте от 2 до 18 лет, были мягкой и умеренной степени

выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди амбулаторных больных. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с симптомами асептического менингита, которые разрешились без осложнений (см. раздел «Особые указания»), аппендицит, гастроэнтерит, депрессию/расстройства личности, язвы кожи, эзофагит/гастрит, асептический шок, вызванный стрептококками группы А, сахарный диабет I типа и инфекции мягких тканей и послеоперационных ран.

Зарегистрировано 4 сообщения о синдроме активации макрофагов у данных пациентов. Сообщалось о случаях воспалительного заболевания кишечника у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, получающих терапию препаратом Энбрел в постмаркетинговом периоде, включая случаи с повторным заболеванием кишечника. Четкой причинно-следственной связи установлено не было, так как случаи воспалительных заболеваний кишечника встречались и у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом, не получавших лечение.

Частота и виды побочных реакций у детей с псориазом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата;
- сепсис или риск возникновения сепсиса;
- активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции;
- беременность и период грудного вскармливания.

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения ювенильного идиопатического полиартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались.

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

С осторожностью

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата противопоказано во время беременности и у женщин, планирующих беременность, так как нет опыта применения этого препарата у беременных женщин.

Женщинам детородного возраста следует пользоваться надежным методом контрацепции во время терапии препаратом Энбрел, а также в течение трех недель после его отмены.

Неизвестно, может ли этанерцепт выделяться с грудным молоком. Поскольку иммуноглобулины, как и многие другие препараты, могут выделяться с молоком человека, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить прием препарата Энбрел во время грудного вскармливания, принимая во внимание важность терапии для матери и риск для ребенка.

Применение при нарушениях функции печени

Нет необходимости корректировать дозу

Применение при нарушениях функции почек

Нет необходимости корректировать дозу

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения ювенильного идиопатического полиартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались.

Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения

псориаза у детей в возрасте до 6 лет не изучались.

Особые указания

После прекращения приема препарата Энбрел, симптомы заболевания могут рецидивировать.

Инфекции

Больные 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 простейших) и тяжелых инфекциях, в том числе оппортунистических, включая инвазивные грибковые инфекции, листериоз и легионеллез. 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. Прием 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 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 активной 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 ложноположительного 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 больные должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу при появлении на фоне лечения препаратом Энбрел или после него жалоб или симптомов, характерных для туберкулеза (например, упорного кашля, потери веса, субфебрилитета).

Активация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях активации вируса гепатита В у больных-носителей, которые получали ингибиторы ФНО, включая Энбрел. Перед применением препарата Энбрел у пациентов, входящих в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Энбрел у больных-носителей вируса гепатита В. При появлении у них симптомов этого заболевания, следует обсудить возможность проведения специфической терапии.

Обострение гепатита С

Зарегистрированы случаи обострения гепатита С у пациентов, получающих терапию 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. При любых тяжелых аллергических или анафилактических реакциях следует немедленно прекратить прием препарата Энбрел и начать соответствующее лечение.

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 больных с иммуносупрессией не изучались.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

В постмаркетинговом периоде (см. раздел «Побочное действие») были получены отчеты о различных злокачественных новообразованиях (включая карциному 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 больными 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 рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ), был зарегистрирован у больных, получавших лечение ингибиторами ФНО, включая Энбрел. Чаще всего РКНМ диагностируют у больных псориазом. Есть сообщения о развитии карциномы Меркеля. Для всех пациентов, входящих в группу риска, рекомендуются периодическое обследование кожных покровов.

Образование аутоиммунных антител

Лечение препаратом Энбрел может сопровождаться образованием аутоиммунных антител (см. раздел «Побочное действие»). 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 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, ангина, синяки, кровотечение, бледность), им следует немедленно обратиться за медицинской помощью. У таких пациентов рекомендуется срочно провести обследование, включая полный анализ крови. При подтверждении диагноза гематологического заболевания, лечение препаратом Энбрел следует прекратить.

Поражение ЦНС

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

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 протитвовоспалительными препаратами не исследована.

Изучение применения препарата Энбрел® в комбинации с другой системной

терапией или фототерапии псориаза не проводилось.

Гранулематоз Вегенера

Частота развития различного типа злокачественных опухолей внекожной локализации была значительно выше у пациентов с гранулематозом Вегенера, получавших Энбрел, чем в контрольной группе.

Поэтому, Энбрел не рекомендуется для лечения больных гранулематозом Вегенера.

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.

Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой

Изучение влияния на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой при применении препарата Энбрел не проводилось. В связи с этим, управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой следует с осторожностью.

Передозировка

При передозировке препарата Энбрел немедленно сообщите врачу или фармацевту. Сохраните картонную упаковку препарата Энбрел, даже если она пустая. 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/м 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.

Лекарственное взаимодействие

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), НПВП, анальгетиками или метотрексатом.

Метотрексат

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

Дигоксин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Варфарин

Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику этанерцепта.

Вакцинация

Живые вакцины не следует вводить па фойе 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.

Условия хранения препарата Энбрел

Лиофилизат: при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Растворитель: при температуре не выше 30° С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности препарата Энбрел

Срок годности — 3 года.

Восстановленный раствор использовать в течение 6 часов. Не использовать по истечении срока годности!

Условия реализации

По рецепту