ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
05.03.2024 № 374
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16786/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Енбрел®
(Enbrel®)

Склад:
діюча речовина: етанерцепт;
1 мл розчину містить 50 мг етанерцепту;
1 попередньо наповнений шприц містить 25 мг або 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнена ручка містить 50 мг етанерцепту;
допоміжні речовини: сахароза, вода для ін'єкцій, натрію фосфат двохосновний дигідрат, натрію фосфат одноосновний дигідрат, L-аргініну гідрохлорид, натрію хлорид.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: рідина від безбарвного до жовтого або блідо-коричневого кольору, прозора або опалесцентна; може містити незначну кількість напівпрозорих або білих аморфних часток.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Інгібітори фактора-α некрозу пухлин. Етанерцепт. Код АТХ L04A B01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Етанерцепт – химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та p75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хом'яка) як системи експресії.
Фактор некрозу пухлин (TNF, ФНП) – цитокін, що відіграє основну роль у розвитку запального процесу при ревматоїдному артриті. Підвищений рівень ФНП також виявляється у синовіальній оболонці та псоріатичних бляшках пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у сироватці та синовіальній тканині пацієнтів із анкілозуючим спондилітом. Інфільтрація псоріатичної бляшки запальними клітинами, включаючи Т-клітини, призводить до підвищення рівня ФНП у місцях псоріатичного ураження порівняно з неураженими ділянками шкіри. Етанерцепт є конкурентним інгібітором зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже, він пригнічує біологічну активність ФНП. ФНП та лімфотоксин-прозапальні цитокіни, які зв'язуються із двома окремими клітинними поверхневими рецепторами фактора некрозу пухлин (РФНП): 55 кДа (p55) та 75 кДа (p75). Обидва РФНП існують в організмі в мембранозв'язаній та розчинній формах. Розчинні РФНП регулюють біологічну активність ФНП.
ФНП та лімфотоксин існують переважно у вигляді гомотримерів, а їхня біологічна активність залежить від перехресного зшивання рецепторів ФНП, що знаходяться на поверхні клітини. Димерні розчинні рецептори, такі як етанерцепт, мають більшу афінність до ФНП, ніж мономерні рецептори, а тому є значно потужнішими конкурентними інгібіторами зв'язування ФНП з його клітинними рецепторами. Крім того, використання фрагмента Fc імуноглобуліну як елемента зв'язування у структурі димерного рецептора подовжує період напіввиведення препарату із сироватки крові.

Механізм дії

Значна частина патології суглобів при ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті та патології шкіри при бляшковому псоріазі опосередкована прозапальними молекулами, які з'єднані в ланцюги, контрольовані ФНП. Вважається, що механізм дії етанерцепту полягає в його конкурентному інгібуванні зв'язування ФНП з РФНП на поверхні клітини, що запобігає ФНП-опосередкованим клітинним відповідям, роблячи ФНП біологічно неактивним.

Етанерцепт також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному порядку (наприклад, цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Етанерцепт повільно абсорбується з місця підшкірної ін'єкції, досягаючи максимальної концентрації приблизно через 48 годин після введення однократної дози. Абсолютна біодоступність становить 76 %. При введенні препарату 2 рази на тиждень очікується, що рівноважні концентрації будуть вдвічі вищі за ті, що спостерігаються після введення разових доз. Після однократного підшкірного введення 25 мг етанерцепту середня максимальна концентрація у плазмі здорових добровольців становила 1,65 ± 0,66 мкг/мл, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) – 235 ± 96,6 мкг•год/мл.

Розподіл

Залежність концентрації етанерцепту від часу описується біекспоненціальною кривою. Центральний об'єм розподілу становить 7,6 л, тоді як об'єм розподілу в рівноважному стані становить 10,41 л.

Виведення

Етанерцепт повільно виводиться з організму. Період напіввиведення є тривалим і становить приблизно 70 годин. У пацієнтів з ревматоїдним артритом кліренс становить приблизно 0,066 л/год, що трохи нижче цього показника у здорових добровольців (0,11 л/год). Фармакокінетика етанерцепту в пацієнтів з ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом та бляшковим псоріазом є подібною.

Явних відмінностей фармакокінетики етанерцепту в чоловіків і жінок немає.

Лінійність

Офіційно пропорційність доз не досліджувалась, але немає видимого насичення кліренсу для будь-якого дозування.

Особливі популяції

Пацієнти з нирковою недостатністю

Хоча виведення радіоактивної речовини після введення радіоактивно міченого етанерцепту пацієнтам та здоровим добровольцям відбувається із сечею, у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю зростання концентрації етанерцепту у плазмі не спостерігалося. Порушення функції нирок не вимагає корекції дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Збільшення концентрації етанерцепту не спостерігалося в пацієнтів з гострою печінковою недостатністю. Порушення функції печінки не вимагає корекції дози.

Пацієнти літнього віку

Розраховані показники кліренсу та об'єму розподілу в пацієнтів віком від 65 до 87 років були подібні до таких у пацієнтів віком до 65 років.

Діти з ювенільним ідіопатичним артритом

Профілі концентрації етанерцепту в сироватці дітей з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом аналогічні таким у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. У наймолодших дітей (4 роки) при проведенні досліджень кліренс був зниженим (при стандартизації за масою тіла кліренс був збільшений) порівняно з дітьми старшого віку (12 років) та дорослими. Моделювання дозування дає змогу припустити, що у дітей старшого віку (10–17 років) і дорослих пацієнтів концентрації етанерцепту в плазмі крові приблизно однакові, а у дітей молодшого віку – істотно нижчі.

Діти з псоріазом

Діти з бляшковим псоріазом (віком від 4 до 17 років) отримували етанерцепт із розрахунку 0,8 мг/кг маси тіла (максимальна доза – 50 мг на тиждень) один раз на тиждень впродовж

періоду до 48 тижнів. Середня рівноважна концентрація етанерцепту в плазмі крові була в межах від 1,6 до 2,1 мкг/мл на 12-му, 24-му та 48-му тижнях. Вищезазначені середні концентрації у дітей з бляшковим псоріазом були подібні до тих, що спостерігалися в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом при застосуванні етанерцепту із розрахунку 0,4 мг/кг 2 рази на тиждень (максимальна доза – 50 мг на тиждень). Ці значення були подібними до таких у дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували етанерцепт у дозі 25 мг два рази на тиждень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит

Енбрел® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до тяжкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою.

Енбрел® може призначатися у вигляді монотерапії у разі непереносимості метотрексату або у випадках, коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним.

Також Енбрел® показаний для лікування тяжкого активного і прогресуючого ревматоїдного артриту в дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Ювенільний ідіопатичний артрит

Лікування поліартриту (ревматоїдний фактор позитивний або негативний) та поширеного олігоартриту в дітей та підлітків віком від 2 років, у яких спостерігається відома непереносимість або недостатня відповідь на терапію метотрексатом.

Лікування псоріатичного артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на терапію метотрексатом.

Лікування ентезит-асоційованого артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на традиційну терапію.

Псоріатичний артрит

Лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту в дорослих у разі недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами.

Аксіальний спондилоартрит

Анкілозуючий спондиліт

Лікування дорослих з тяжким активним анкілозуючим спондилітом у разі недостатньої ефективності традиційної терапії.

Нерентгенологічний аксіальний спондилоартрит

Лікування дорослих пацієнтів з тяжкою стадією нерентгенологічного аксіального спондилоартриту з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати МРТ, які мають недостатню відповідь на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЛЗ).

Бляшковий псоріаз

Лікування дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом помірного або тяжкого ступеня та протипоказанням до застосування або непереносимістю іншої системної терапії, що включає циклоспорин, метотрексат, псорален та ультрафіолетове опромінення А (PUVA-терапія), або якщо це лікування було неефективним.

Бляшковий псоріаз у дітей

Лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу в дітей віком від 6 років, у яких при застосуванні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над захворюванням або спостерігалась непереносимість такого лікування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Сепсис або ризик виникнення сепсису.

Наявність у пацієнтів активних інфекційних процесів, включаючи хронічні або локальні інфекції, на момент початку лікування препаратом Енбрел®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє застосування анакінри

У дорослих пацієнтів на фоні одночасного лікування препаратом Енбрел® та анакінрою спостерігалося підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки Енбрел® або анакінру (за даними анамнезу).

Крім цього, у подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю дорослих пацієнтів, які на фоні лікування метотрексатом отримували препарат Енбрел® та анакінру, спостерігалося підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій (7 %) та нейтропенії порівняно із пацієнтами, які отримували лише Енбрел® (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Комбінація препарату Енбрел® та анакінри не продемонструвала підвищеної клінічної користі, тому вона не рекомендується до застосування.

Супутнє застосування абатацепту

У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту і препарату Енбрел® призводило до підвищення частоти виникнення тяжких побічних реакцій. Така комбінація не продемонструвала підвищеної клінічної користі і тому не рекомендується до застосування.

Супутнє застосування сульфасалазину

У клінічному дослідженні із залученням дорослих пацієнтів, які на фоні лікування стандартними дозами сульфасалазину отримували Енбрел®, спостерігалося статистично значуще зниження середньої кількості лейкоцитів у пацієнтів, які застосовували комбінацію препаратів, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки Енбрел® або сульфасалазин. Клінічне значення цієї комбінації невідоме. Лікарі повинні бути обережними, призначаючи вищезазначену комбінацію.

Відсутність взаємодії

У клінічних дослідженнях не спостерігалося жодних взаємодій при одночасному застосуванні препарату Енбрел® з глюкокортикостероїдами, саліцилатами (за винятком сульфасалазину), нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетиками або метотрексатом. Рекомендації щодо вакцинації наведено в розділі «Особливості застосування».

Не спостерігалося жодних клінічно значущих міжлікарських фармакокінетичних взаємодій під час досліджень з метотрексатом, дигоксином або варфарином.

Особливості застосування.

Для полегшення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко записати (або зазначити) торговельну назву та номер серії введеного препарату в картці пацієнта.

Було показано, що Енбрел®, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом, уповільнює динаміку прогресування ураження суглобів (згідно з даними рентгенографії) та поліпшує функцію суглобів.

Енбрел® продемонстрував здатність покращувати фізичний стан пацієнтів із псоріатичним артритом та уповільнювати динаміку прогресування ураження периферичних суглобів (згідно з даними рентгенографії) в пацієнтів з поліартикулярними симетричними підтипами захворювання.

Інфекції

Необхідно оцінити наявність інфекції в пацієнтів перед призначенням препарату Енбрел®, під час лікування і після закінчення курсу терапії, враховуючи, що середній період напіввиведення етанерцепту становить приблизно 70 годин (7–300 годин).

При застосуванні препарату Енбрел® повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій, сепсису, туберкульозу та опортуністичних інфекцій, включаючи інвазивні грибкові інфекції, лістеріоз, легіонельоз (див. розділ «Побічні реакції»), які були спричинені бактеріями, мікобактеріями, грибами, вірусами та паразитами (включаючи найпростіші). У деяких випадках специфічний вид грибкової або іншої опортуністичної інфекції не був визначений, що призводило до затримки призначення необхідного лікування, а іноді – до смерті. При обстеженні пацієнтів щодо наявності інфекцій слід брати до уваги ризик певних опортуністичних інфекцій (наприклад, вплив ендемічних мікозів).

Пацієнти, у яких на фоні лікування препаратом Енбрел® виникають нові інфекційні захворювання, повинні знаходитися під ретельним наглядом. У разі розвитку тяжкої інфекції

застосування препарату Енбрел® слід відмінити. Ефективність та безпеку застосування препарату Енбрел® пацієнтам із хронічними інфекційними захворюваннями не оцінювали. Слід з обережністю призначати Енбрел® пацієнтам з рецидивними чи хронічними інфекціями в анамнезі або пацієнтам, основні захворювання яких (наприклад ускладнений або погано контрольований цукровий діабет) можуть сприяти розвитку інфекції.

Туберкульоз

Повідомлялося про випадки виникнення активного туберкульозу, в тому числі міліарного туберкульозу та туберкульозу позалегеневої локалізації, у пацієнтів, які отримували Енбрел®.

Перед початком лікування препаратом Енбрел® усіх пацієнтів потрібно обстежити щодо наявності як активного, так і неактивного (латентного) туберкульозу. Це обстеження повинно включати детальне вивчення медичного анамнезу, в тому числі індивідуального анамнезу захворювання на туберкульоз або можливих контактів з хворими на туберкульоз у минулому, і даних щодо проведеної раніше або поточної імуносупресивної терапії. Всім пацієнтам слід провести необхідні скринінгові тести, тобто туберкулінову шкірну пробу і рентгенографію легень (можна керуватися місцевими рекомендаціями). Рекомендовано відображати проведення цих тестів у карті пацієнта. Лікарям слід пам'ятати про ризик отримання хибно негативних результатів туберкулінової шкірної проби, особливо у тяжкохворих пацієнтів або осіб з ослабленим імунітетом.

У разі діагностування активного туберкульозу не слід призначати лікування препаратом Енбрел®. У разі діагностування неактивного (латентного) туберкульозу перед початком застосування препарату Енбрел® необхідно провести протитуберкульозну терапію згідно з місцевими рекомендаціями. У такій ситуації слід ретельно проаналізувати співвідношення користь/ризик лікування препаратом.

Усіх пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність звернутися до лікаря у разі появи під час або після лікування препаратом Енбрел® ознак або симптомів, характерних для туберкульозу (таких як постійний кашель, виснаження/ втрата маси тіла, субфебрильна температура тіла).

Реактивація гепатиту В

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В і отримували супутнє лікування антагоністами ФНП, у тому числі препаратом Енбрел®. Також повідомлялося про реактивацію гепатиту В у пацієнтів, які мали позитивний результат тесту на наявність анти-HBc антитіл, але негативний на наявність HBsAg. Перед початком лікування препаратом Енбрел® пацієнтів слід обстежувати щодо наявності інфікування вірусом гепатиту В. Пацієнтам із позитивним результатом тесту щодо інфікування вірусом гепатиту В рекомендується проконсультуватися з лікарем, який має досвід у лікуванні гепатиту В. Енбрел® слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В. Необхідний ретельний моніторинг стану таких пацієнтів щодо ознак і симптомів гострої інфекції, викликаної вірусом гепатиту В, протягом усього лікування та впродовж декількох тижнів після його закінчення. Достатніх даних щодо лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, комбінацією противірусних засобів та антагоністів ФНП немає. У разі розвитку інфекції, спричиненої вірусом гепатиту В, застосування препарату Енбрел® слід припинити та розпочати ефективне противірусне лікування разом із належною підтримуючою терапією.

Загострення гепатиту С

Зареєстровано випадки загострення гепатиту С у пацієнтів, які застосовують Енбрел®. Тому його слід із обережністю призначати пацієнтам з гепатитом С в анамнезі.

Супутнє застосування анакінри

Супутнє застосування препарату Енбрел® та анакінри супроводжувалося підвищеним ризиком виникнення тяжких інфекцій і нейтропенії порівняно із монотерапією препаратом Енбрел®. Така комбінація не продемонструвала збільшення клінічних переваг, тому застосування такої комбінації не рекомендується (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє застосування абатацепту

У клінічних дослідженнях супутнє застосування препарату Енбрел® і абатацепту призвело до

збільшення частоти виникнення серйозних побічних реакцій. Ця комбінація не показала збільшення клінічних переваг, тому таке застосування не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Алергічні реакції

Ковпачок голки попередньо наповненого шприца/ручки містить латекс (суху натуральну гуму), який може спричинити реакції підвищеної чутливості у осіб з відомою або можливою чутливістю до латексу.

Введення препарату Енбрел® часто супроводжувалося виникненням алергічних реакцій.

Алергічні реакції включали ангіоневротичний набряк та кропив'янку; були випадки виникнення тяжких реакцій. При виникненні будь-яких тяжких алергічних або анафілактичних реакцій терапію препаратом Енбрел® слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

Імуносупресія

Не виключено, що антагоністи ФНП, включаючи Енбрел®, впливають на захисні механізми організму людини проти інфекцій і злоякісних новоутворень, оскільки ФНП бере участь у процесах запалення і модулює клітинну імунну відповідь. У дослідженні за участю 49 дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, які застосовували Енбрел®, не було виявлено випадків пригнічення реакцій гіперчутливості уповільненого типу, зниження рівня імуноглобуліну або зміни чисельності популяції клітин-ефекторів.

У двох пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом виникла вітряна віспа та ознаки і симптоми асептичного менінгіту, які минули без ускладнень. Пацієнтам, які були у контакті з хворими на вітряну віспу, слід тимчасово припинити терапію препаратом Енбрел® та призначити профілактичне лікування імуноглобуліном проти вірусу *Varicella Zoster*.

Ефективність та безпеку застосування препарату Енбрел® пацієнтами з пригніченим імунітетом або хронічними інфекціями не оцінювали.

Злоякісні та лімфопроліферативні захворювання

Солідні та онкогематологічні злоякісні новоутворення (за винятком раку шкіри)

У постмаркетинговий період (див. розділ «Побічні реакції») повідомлялося про виникнення різних злоякісних новоутворень (включаючи карциному молочних залоз та легень, а також лімфому).

Під час контрольованих клінічних досліджень антагоністів ФНП у пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП, спостерігалося більше випадків розвитку лімфоми порівняно з контрольною групою пацієнтів. Однак ці випадки були поодинокими, а період спостереження за пацієнтами, які отримували плацебо, був коротшим, ніж за пацієнтами, які отримували лікування інгібіторами ФНП. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки розвитку лейкемії у пацієнтів, які отримували терапію антагоністами ФНП. У пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит з довготривалим високоактивним запальним захворюванням, існує підвищений вихідний ризик виникнення лімфоми або лейкемії, що ускладнює оцінку ризику.

З огляду на актуальну на сьогодні інформацію не можна виключати можливий ризик розвитку лімфом, лейкемії або інших онкогематологічних або солідних злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримують антагоністи ФНП. Необхідно проявляти обережність, аналізуючи необхідність терапії антагоністами ФНП для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або продовження терапії для пацієнтів, у яких виникли злоякісні новоутворення.

У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про виникнення злоякісних новоутворень, іноді з летальним наслідком, у дітей, підлітків та дорослих пацієнтів молодого віку (до 22 років), які отримували лікування антагоністами ФНП (лікування розпочато у віці до 18 років), включаючи Енбрел®. Приблизно у половині випадків повідомлялося про розвиток лімфоми. Інші отримані повідомлення стосувалися виникнення ряду різних злоякісних новоутворень та включали поодинокі випадки типових злоякісних новоутворень, пов'язаних з імуносупресією. Ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, що отримують лікування антагоністами ФНП, не можна виключити.

Рак шкіри

У пацієнтів, які отримували лікування антагоністами ФНП, включаючи Енбрел®,

зареєстровано випадки розвитку меланоми та немеланомного раку шкіри. У постмаркетинговий період повідомлялося про розвиток карциноми клітин Меркеля у пацієнтів, яких лікували препаратом Енбрел® (дуже рідко). Рекомендується періодично проводити обстеження шкіри всім пацієнтам, особливо з факторами ризику виникнення раку шкіри.

Об'єднані результати контрольованих клінічних випробувань показали, що випадків розвитку немеланомного раку шкіри спостерігалося більше у пацієнтів, які отримували Енбрел®, особливо у хворих на псоріаз, порівняно із контрольною групою.

Вакцинації

Не слід застосовувати живі вакцини одночасно з препаратом Енбрел®. Немає даних щодо вторинної передачі інфекції через живу вакцину пацієнтам, які отримують препарат Енбрел®. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні із залученням дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом 184 пацієнти також отримали на 4-му тижні дослідження пневмококову полівалентну полісахаридну вакцину. Більшість пацієнтів, які отримували Енбрел®, змогла сформувати ефективну гуморальну імунну відповідь на введення пневмококової полісахаридної вакцини, але титри загалом були дещо нижчими, і лише у декількох пацієнтів титри антитіл були вдвічі вищі за ті, що спостерігалися у пацієнтів, які не отримували Енбрел®. Клінічне значення цього факту невідоме.

Утворення аутоімунних антитіл

Лікування препаратом Енбрел® може призвести до утворення аутоімунних антитіл (див. розділ «Побічні реакції»).

Гематологічні реакції

У пацієнтів, які отримували Енбрел®, були зафіксовані випадки панцитопенії (рідко) та апластичної анемії (дуже рідко), у тому числі летальні. Слід із обережністю призначати препарат Енбрел® пацієнтам, що мають в анамнезі гематологічні порушення (дискразію крові). Всіх пацієнтів та осіб, які доглядають за хворими, слід проінформувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою, якщо під час лікування препаратом Енбрел® у пацієнта виникають ознаки та симптоми, характерні для патологічних змін крові або інфекцій (наприклад стійке підвищення температури, біль у горлі, утворення синців, кровотеча, блідість). Необхідно негайно провести обстеження таких пацієнтів, включаючи повний аналіз крові; у разі підтвердження гематологічного порушення лікування препаратом слід припинити.

Неврологічні розлади

У поодиноких випадках повідомлялося про виникнення демієлінізуючих захворювань ЦНС у пацієнтів, які отримували Енбрел® (див. розділ «Побічні реакції»). Також зрідка повідомлялося про периферичні демієлінізуючі полінейропатії (включаючи синдром Гійєна – Барре, хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, демієлінізуючу полінейропатію та мультифокальну моторну нейропатію). Хоча клінічні дослідження препарату Енбрел® за участю пацієнтів, хворих на розсіяний склероз, не проводилися, клінічні випробування інших інгібіторів ФНП показали підвищення активності захворювання (розсіяного склерозу). Перед призначенням препарату Енбрел® пацієнтам з раніше діагностованим або із нещодавно діагностованим демієлінізуючим захворюванням, а також пацієнтам, які входять до групи підвищеного ризику розвитку такого захворювання, рекомендується ретельно оцінити співвідношення користь/ризик, включаючи неврологічний статус.

Комбінована терапія

У контрольованому клінічному дослідженні застосування комбінації препарату Енбрел® і метотрексату тривалістю два роки, проведеному із залученням пацієнтів з ревматоїдним артритом, не було отримано неочікуваних результатів щодо безпеки. Профіль безпеки препарату Енбрел® (при застосуванні у комбінації з метотрексатом) був подібним до профілів, що спостерігалися при дослідженнях цих препаратів окремо. Довгострокові дослідження безпеки застосування цієї комбінації все ще тривають. Безпека довготривалого застосування препарату Енбрел® в комбінації з іншими базовими антиревматичними засобами не встановлена.

Застосування етанерцепту в комбінації з іншими системними методами лікування псоріазу

або фототерапією не досліджувалося.

Ниркова та печінкова недостатність

Фармакокінетичні дані свідчать про те, що необхідності коригувати дозу для пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки немає; досвід клінічного застосування препарату таким пацієнтам обмежений.

Застійна серцева недостатність

Слід обережно призначати препарат Енбрел® пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (ЗСН). У постмаркетинговий період надходили повідомлення про погіршення перебігу ЗСН у пацієнтів, які отримували Енбрел®, при цьому провокуючі фактори не завжди були виявлені. Крім того, повідомлялося про поодинокі випадки (< 0,1 %) вперше виявленої ЗСН, включаючи ЗСН у пацієнтів без відомого фонового серцево-судинного захворювання. Деякі з цих пацієнтів були у віці до 50 років. Два великих клінічних дослідження, що оцінювали застосування препарату Енбрел® для лікування ЗСН, були достроково припинені через недостатню ефективність. Дані, отримані в одному з цих випробувань, хоча і не є переконливими, дають змогу припустити можливість погіршення перебігу ЗСН у пацієнтів, яким призначали лікування препаратом Енбрел®.

Алкогольний гепатит

У II фазі рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження із залученням 48 госпіталізованих пацієнтів, які отримували Енбрел® або плацебо для лікування помірного та тяжкого алкогольного гепатиту, Енбрел® виявився неефективним, і через 6 місяців смертність серед пацієнтів, які отримували Енбрел®, була значно вищою. Таким чином, Енбрел® не слід застосовувати пацієнтам як засіб для лікування алкогольного гепатиту. Слід із обережністю застосовувати Енбрел® пацієнтам із помірним та тяжким алкогольним гепатитом.

Гранулематоз Вегенера

Плацебо-контрольоване дослідження, в якому 89 дорослих пацієнтів отримували Енбрел® додатково до стандартної терапії (у тому числі циклофосфамідом або метотрексатом і глюкокортикоїдами) впродовж у середньому 25 місяців, не продемонструвало ефективності препарату Енбрел® при лікуванні гранулематозу Вегенера. Частота розвитку злоякісних пухлин різного типу нешкірної локалізації була значно вищою у пацієнтів, які отримували Енбрел®, порівняно із пацієнтами контрольної групи. Тому Енбрел® не рекомендується застосовувати для лікування гранулематозу Вегенера.

Гіпоглікемія у пацієнтів, які отримують лікування протидіабетичними препаратами

Повідомлялось про випадки розвитку гіпоглікемії після початку застосування препарату Енбрел® пацієнтам, які отримували препарати для лікування цукрового діабету, що викликало необхідність зменшення дози протидіабетичних препаратів деяким з цих пацієнтів.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

У третій фазі досліджень із залученням хворих на ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит та анкілозуючий спондиліт загалом не спостерігалось різниці у розвитку побічних реакцій, тяжких побічних реакцій та тяжких інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували препарат Енбрел®, і були подібними до тих, які спостерігались у пацієнтів молодшого віку. Однак необхідно бути обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку; особливу увагу слід приділяти контролю за виникненням інфекцій.

Діти

Рекомендується, щоб за можливості до початку лікування препаратом Енбрел® пацієнти дитячого віку отримали всі щеплення відповідно до чинного національного календаря щеплень (див. вище підрозділ «Вакцинації»).

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одиницю дозування. Пацієнти, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію, можуть бути проінформовані про те, що цей лікарський засіб практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати належні засоби контрацепції з метою уникнення вагітності під час застосування препарату Енбрел® та протягом 3 тижнів після закінчення терапії.

Вагітність

Дослідження токсичного впливу на розвиток плода, що проводилися на тваринах, не виявили ознак шкідливого впливу етанерцепту на плід або новонароджених тварин. Вплив етанерцепту на перебіг вагітності вивчали у двох обсерваційних когортних дослідженнях. У одному обсерваційному дослідженні, в якому порівнювались вагітні пацієнтки, які отримували етанерцепт впродовж першого триместру (n = 370), з вагітними пацієнтками, які не отримували етанерцепт або інші антагоністи ФНП (n = 164), була зареєстрована підвищена частота серйозних вроджених вад розвитку (скориговане співвідношення шансів – 2,4, 95 % ДІ: 1,0–5,5). Типи серйозних вроджених вад розвитку відповідали найбільш поширеним у загальній популяції, та особливого характеру аномалій виявлено не було. Жодних змін частоти спонтанних викиднів, випадків мертвонародження або незначних вад розвитку не спостерігалося. У іншому обсерваційному міжнародному реєстровому дослідженні з порівняння ризиків небажаних результатів вагітності у жінок, які отримували етанерцепт протягом перших 90 днів вагітності (n = 425), та тих, хто отримував небіологічні препарати (n = 3497), не було зафіксовано підвищеного ризику тяжких вроджених патологій (загальне відношення шансів (ВШ) 1,22; 95 % ДІ: 0,79–1,90; після коригування вибірки відповідно до країни, захворювання жінок, кількості пологів у анамнезі, віку жінок і паління у ранній період вагітності ВШ = 0,96; 95 % ДІ: 0,58–1,60). У цьому дослідженні у жінок, які отримували етанерцепт під час вагітності, також не виявлено підвищеного ризику незначних вроджених дефектів, передчасних пологів, мертвонародження або інфекцій на першому році життя немовлят. Енбрел® слід застосовувати під час вагітності тільки у разі нагальної потреби.

Етанерцепт проникає крізь плаценту та виявляється в сироватці немовлят, матері яких отримували лікування препаратом Енбрел® під час вагітності. Клінічна значущість цього спостереження невідома, однак немовлята можуть мати підвищений ризик розвитку інфекції. Як правило, немовлятам не рекомендується проводити вакцинацію живими вакцинами протягом 16 тижнів після отримання матір'ю останньої дози препарату Енбрел®.

Годування груддю

Після підшкірного введення тваринам у період лактації етанерцепт виділявся в молоко та виявлявся у плазмі крові щурят. Обмежена інформація, отримана з публікацій, свідчить про те, що етанерцепт у незначних кількостях був виявлений у грудному молоці людини. Рішення щодо застосування етанерцепту під час грудного вигодовування може бути розглянуте з урахуванням користі від грудного годування для дитини та користі від терапії для матері.

Хоча очікується, що системна експозиція у немовлят, яких годують груддю, буде низькою, оскільки етанерцепт значною мірою розпадається в шлунково-кишковому тракті, наявні обмежені дані щодо системного впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Тому можливість введення живих вакцин (наприклад БЦЖ) немовлятам, матері яких отримують етанерцепт, може бути розглянута через 16 тижнів після припинення грудного вигодовування (або раніше, якщо рівень етанерцепту в сироватці немовляти не визначається).

Фертильність

Доклінічні дані стосовно пери- та постнатальної токсичності етанерцепту і впливу етанерцепту на фертильність та загальну репродуктивну здатність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Енбрел® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Енбрел® повинен призначати та контролювати лікар, який має досвід у діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту, ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, нерентгенологічного аксіального спондилоартриту, бляшкового псоріазу та бляшкового псоріазу в дітей.

Дозування

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза становить 25 мг препарату два рази на тиждень. Альтернативно можна застосовувати дозу 50 мг 1 раз на тиждень, яка має доведену безпеку та ефективність.

Псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт та нерентгенологічний аксіальний спондилоартрит

Рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень.

Для всіх вищезазначених показань наявні дані дають змогу припустити, що клінічна відповідь на застосування препарату зазвичай з'являється протягом 12 тижнів від початку лікування. Якщо у пацієнта відсутня відповідь на лікування протягом цього періоду часу, необхідно уважно переглянути доцільність продовження такої терапії.

Бляшковий псоріаз

Рекомендована доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Альтернативно Енбрел® можна застосовувати по 50 мг 2 рази на тиждень впродовж не більше 12 тижнів. Надалі у разі необхідності лікування можна застосовувати дозу 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень.

Терапію препаратом Енбрел® слід продовжувати до досягнення ремісії впродовж періоду не більше 24 тижнів. Для деяких дорослих пацієнтів може бути доцільним лікування, що триває понад 24 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Терапію слід відмінити при відсутності ефекту через 12 тижнів від початку застосування. У разі необхідності повторного призначення препарату слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Доза повинна становити 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень.

Особливі популяції

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю

Потреби у корекції дози немає.

Пацієнти літнього віку

Потреби у корекції дози немає. Доза та спосіб застосування такі ж самі, як і для пацієнтів віком 18–64 роки.

Діти

Дозу препарату Енбрел® для дітей розраховують з урахуванням маси тіла дитини. Пацієнтам, маса тіла яких менше 62,5 кг, необхідно застосовувати точну дозу (розраховану у мг/кг) препарату Енбрел® у формі ліофілізату з розчинником (інформація щодо дозування при певних захворюваннях наведена нижче). Дітям з масою тіла від 62,5 кг можна застосовувати фіксовану дозу препарату Енбрел® у формі розчину для ін'єкцій у попередньо наповнених шприцах чи ручках.

Ювенільний ідіопатичний артрит

Рекомендована доза становить 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза – 25 мг) 2 рази на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції з інтервалом між дозами 3–4 дні або 0,8 мг/кг (максимальна доза – 50 мг) 1 раз на тиждень. За відсутності ефекту від лікування через 4 місяці від початку застосування препарату слід розглянути доцільність його відміни.

Офіційні клінічні дослідження застосування препарату Енбрел® дітям віком від 2 до 3 років не проводились. Однак обмежені дані з безпеки, отримані з реєстру пацієнтів, дають змогу припустити, що профіль безпеки у дітей віком від 2 до 3 років подібний до профілю безпеки у дорослих пацієнтів та дітей віком від 4 років при застосуванні 1 раз на тиждень підшкірно у дозі 0,8 мг/кг.

Як правило, Енбрел® не підлягає застосуванню дітям віком до 2 років при ювенільному ідіопатичному артриті.

Бляшковий псоріаз у дітей (діти віком від 6 років)

Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза – 50 мг) 1 раз на тиждень протягом періоду не більше 24 тижнів. За відсутності ефекту через 12 тижнів лікування слід

припинити.
У разі необхідності повторного призначення препарату слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза – 50 мг) 1 раз на тиждень.
Як правило, препарат Енбрел® не підлягає застосуванню дітям віком до 6 років при бляшковому псоріазі.
Спосіб застосування
Препарат вводять підшкірно.
За посиланням https://www.pfizer.ua/node/2186 знаходиться картка пацієнта.

Загальні рекомендації щодо користування попередньо наповненим шприцом або ручкою
Перед введенням препарат необхідно нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі приблизно на 15–30 хвилин). Не можна нагрівати препарат будь-яким іншим способом. Ковпачок не слід знімати, поки попередньо наповнений шприц (або ручка) не нагріється до кімнатної температури.
Розчин має бути прозорим або дещо опалесцентним, від безбарвного до жовтого або блідо-коричневого кольору та може містити незначну кількість напівпрозорих або білих аморфних часток білка. Не можна використовувати препарат, якщо розчин змінив колір, помутнів або містить частки, які відрізняються від описаних вище. Якщо вас турбує зовнішній вигляд препарату, зверніться за допомогою до свого лікаря.
Рекомендоване місце ін'єкції – середина передньої поверхні стегна. Альтернативно препарат можна вводити в ділянку живота, але не ближче 5 см від пупка, або в зовнішню поверхню плеча. Ін'єкцію виконують на відстані не менше 3 см від попереднього місця ін'єкції. Не потрібно проводити ін'єкцію в чутливу, ушкоджену або потовщену шкіру. Необхідно уникати ділянки зі шрамами та розтяжками. (Може бути корисно занотовувати попередні місця ін'єкції).
За наявності псоріазу слід намагатися не вводити препарат у випуклу, загрубілу, червону або покриту лусочками шкіру.
Попередньо наповнений шприц призначений тільки для одноразового використання. Шприц і голка ніколи не повинні бути використані повторно. Ніколи не можна надівати голку вдруге.

Інструкції щодо використання попередньо наповненої ручки для введення препарату Енбрел®
Не потрібно намагатися ввести препарат, якщо не до кінця зрозуміло правила користування попередньо наповненою ручкою.

Попередньо наповнена ручка

До ін'єкції

Зелена кнопка активації
Термін придатності
Прозоре контрольне віконце
Білий ковпачок голки

Після ін'єкції

Заповнене контрольне віконце
Відкритий кінець – захисна насадка

Рис. 1

Крок 1: підготовка до ін'єкції препарату Енбрел®.

- Покласти на чисту, пласку і добре освітлювану поверхню предмети, необхідні для виконання ін'єкції:
  - одна попередньо наповнена ручка і один тампон зі спиртом;
  - контейнер для гострих предметів (не включено до упаковки);
  - чиста ватна кулька або марлева подушечка (не включені до упаковки).
- Не можна струшувати ручку.
- Не можна знімати білий ковпачок до окремих рекомендацій.
- Для більш комфортної ін'єкції слід залишити попередньо наповнену ручку при кімнатній температурі приблизно на 15–30 хвилин, не знімаючи білий ковпачок голки.
- Не можна нагрівати препарат будь-яким іншим способом.

Крок 2: перевірка терміну придатності та дозування.

- Перевірити термін придатності (місяць/рік) на етикетці попередньо наповненої ручки.
- Переконатись, що на етикетці вказане правильне дозування лікарського засобу.
- У разі закінчення терміну придатності або некоректного дозування не використовувати попередньо наповнену ручку та звернутись до лікаря.

Крок 3: перевірка розчину.

- Перевірити розчин, який міститься у попередньо наповненій ручці через прозоре контрольне віконце. Розчин має бути прозорим або дещо опалесцентним, від безбарвного до жовтого або блідо-коричневого кольору та може містити незначну кількість напівпрозорих або білих аморфних часток білка. Цей зовнішній вигляд є нормальним для препарату Енбрел.
- Не можна використовувати препарат, якщо розчин змінив колір, помутнів або містить частки, які відрізняються від описаних вище. Якщо вас турбує зовнішній вигляд препарату, зверніться за допомогою до свого лікаря.
- Примітка: у віконці може бути наявна бульбашка повітря, це нормально.

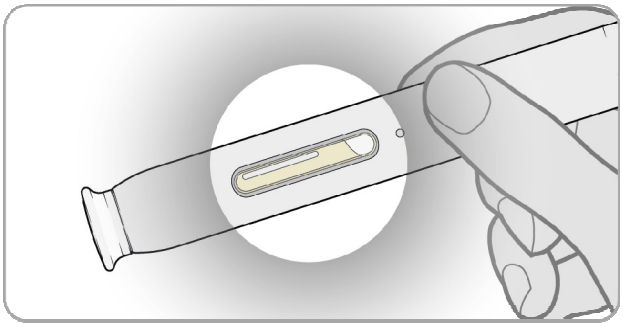

Рис. 2

Крок 4: вибір та підготовка місця ін'єкції.

Рекомендації щодо вибору місця ін'єкцій зазначено вище (див. «Загальні рекомендації щодо користування попередньо наповненим шприцом або ручкою»).

- Очистити місце ін'єкції водою з милом або, якщо зручно, тампоном зі спиртом.
- Дати йому висохнути. Не торкатися місця ін'єкції і не дути на нього.

Крок 5: зняття ковпачка голки.

- Зняти білий ковпачок з голки, потягнувши за нього (див. рис. 3). Не згинати ковпачок під час зняття.
- Не можна повторно одягати ковпачок.
- Не можна використовувати ручку, якщо вона впала після зняття ковпачка.
- Після зняття ковпачка з голки на кінці ручки буде видно фіолетову захисну насадку, яка злегка виступає з кінця ручки. Не можна натискати або торкатись захисної насадки голки.

Примітка. На кінчику голки може з’явитись крапля рідини, це нормально.

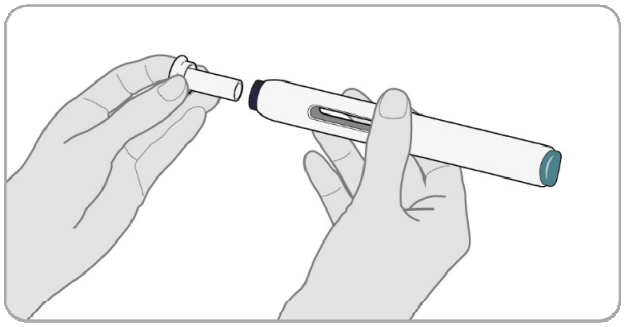

Рис. 3

Крок 6: щільно притисніть ручку до шкіри.

- Щільно притиснути відкритий кінець ручки до шкіри під прямим кутом (90°) до місця ін’єкції, щоб фіолетова захисна насадка голки повністю ввійшла всередину ручки (див. рис. 4).

Примітка: Ви зможете натиснути зелену кнопку лише тоді, коли захисна насадка голки повністю ввійде всередину ручки.

Пощипування або розтягування шкіри перед ін’єкцією може зробити місце ін’єкції більш твердим, що полегшить натискання кнопки ін’єкції.

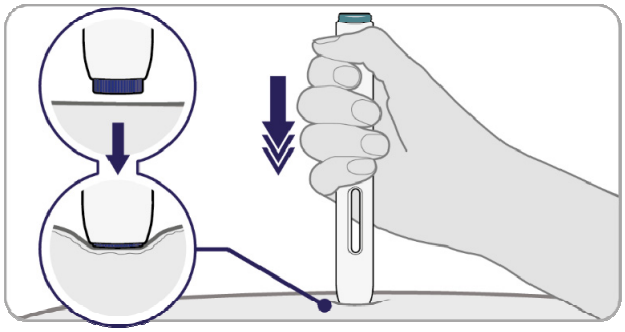

Рис. 4

Крок 7: початок ін’єкції.

Рис. 5

- Натиснути зелену кнопку до упору доки не почуєте клацання (див. рис. 5). Клацання означає початок ін’єкції.
- Продовжуйте утримувати ручку щільно притиснутою до шкіри до другого клацання або протягом 10 секунд після першого (залежно від того, що трапиться першим).

Примітка. Якщо не вдалося почати ін’єкцію, як описано вище, необхідно притиснути

сильніше ручку до шкіри, а потім знову натиснути на зелену кнопку.

Крок 8: витягування ручки зі шкіри.

- Витягніть ручку зі шкіри, піднявши її вверх (див. рис. 6).
- Фіолетова захисна насадка автоматично закриє голку.

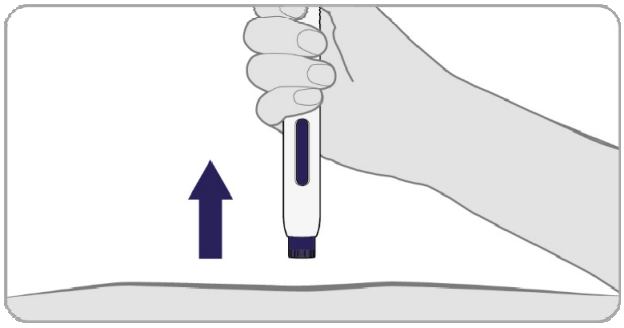

Рис. 6

Крок 9: перевірка контрольного віконця.

- Перевірити контрольне віконце ручки, яке повинно бути повністю фіолетовим (див. рис. 7).
- Якщо контрольне віконце не повністю фіолетове, препарат міг бути введений не повністю. Не потрібно намагатися знову використати цю ручку або застосовувати іншу ручку без узгодження з лікарем. Якщо у місці ін'єкції з'явиться крапля крові, потрібно притиснути до цієї ділянки ватну кульку або марлеву подушечку на 10 секунд. Не потрібно терти шкіру в місці ін'єкції.

Примітка: Кнопка може залишитись у натиснутому стані, це нормально.

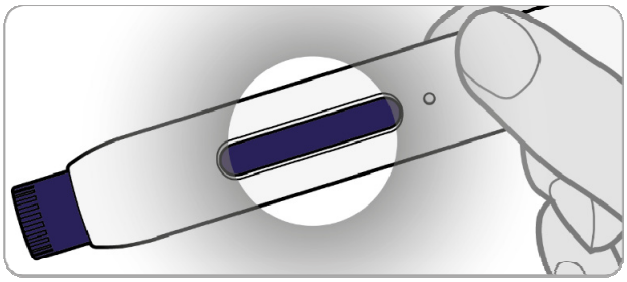

Рис. 7

Крок 10: утилізація використаної ручки.

- Необхідно утилізувати використану ручку. Не слід намагатися встановити ковпачок на голку ручки.
- Не натискайте на кінець захисної насадки голки. У разі виникнення будь-яких запитань необхідно звернутися до медичного працівника, який має досвід застосування препарату.

Діти.

Препарат застосовують для лікування ювенільного ідіопатичного артриту в дітей віком від 2 років, для лікування бляшкового псоріазу – в дітей віком від 6 років.

Безпека та ефективність застосування препарату Енбрел® дітям віком до 2 років не встановлені.

Дані відсутні.

Передозування.

Під час проведення клінічних випробувань із залученням пацієнтів з ревматоїдним артритом не було зареєстровано жодних токсичних явищ, які б вимагали обмеження дози. Найвищою дозою серед тих, що оцінювалися, була доза навантаження 32 мг/м^2 (внутрішньовенно) з

подальшим введенням 16 мг/м^2 (підшкірно) 2 рази на тиждень. Один пацієнт з ревматоїдним артритом помилково самостійно вводив по 62 мг препарату Енбрел® підшкірно два рази на тиждень протягом 3 тижнів, при цьому жодних побічних ефектів у нього не виникло. Специфічний антидот для препарату Енбрел® невідомий.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про розвиток побічних реакцій у вигляді реакцій у місці введення (таких як кровотеча у місці проколювання, почервоніння, свербіж, набряк, біль), інфекцій (таких як інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції шкіри, інфекції сечового міхура), головного болю, алергічних реакцій, свербежу, лихоманки та утворення антитіл.

Також повідомлялося про виникнення тяжких побічних реакцій. Антагоністи фактора некрозу пухлин (ФНП), такі як Енбрел®, впливають на імунну систему, і їх застосування може впливати на імунний захист проти інфекцій та раку. Тяжкі інфекції на фоні застосування препарату Енбрел® виникали менше ніж в 1 пацієнта зі 100. Звіти включали повідомлення про виникнення сепсису, летальних інфекцій та інфекцій, що загрожують життю. При застосуванні препарату Енбрел® повідомлялося про виникнення різних злоякісних пухлин, включаючи злоякісні пухлини грудної залози, легень, шкіри, лімфатичних вузлів (лімфома).

Повідомлялося про розвиток тяжких гематологічних, неврологічних та аутоімунних реакцій, включаючи панцитопенію (рідко) та апластичну анемію (дуже рідко). При застосуванні препарату Енбрел® повідомлялося про випадки центральної та периферичної демієлінізації (рідко та дуже рідко відповідно). Існують повідомлення про розвиток вовчака, патологічних станів, пов'язаних з вовчаком, васкуліту.

Наведений нижче перелік побічних реакцій ґрунтується на результатах клінічних випробувань, а також на даних післяреєстраційного нагляду.

У кожному класі органів та систем побічні реакції наведено відповідно до частоти їх виникнення (кількості пацієнтів, у яких очікується розвиток цієї реакції) згідно із такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними).

Інфекції та інвазії

Дуже часто: інфекції (включаючи інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, цистит, шкірні інфекції)*;

нечасто: тяжкі інфекції (включаючи пневмонію, флегмону, бактеріальний артрит, сепсис, паразитарні інфекції)*;

рідко: туберкульоз, опортуністичні інфекції (включаючи інвазивні грибкові, протозойні, бактеріальні, атипові мікобактеріальні, вірусні інфекції та інфекції, викликані *Legionella*)*;

частота невідома: реактивація гепатиту В, *Listeria*.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Нечасто: немеланомний рак шкіри* (див. розділ «Особливості застосування»);

рідко: злоякісна меланома (див. розділ «Особливості застосування»), лімфома, лейкемія;

частота невідома: карцинома клітин Меркеля (див. розділ «Особливості застосування»), саркома Капоші.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, нейтропенія;

рідко: панцитопенія*;

дуже рідко: апластична анемія*;

частота невідома: гемофагоцитарний синдром (зокрема синдром активації макрофагів)*.

Порушення з боку імунної системи

Часто: алергічні реакції (див. «Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин»), утворення аутоантитіл*;

нечасто: васкуліти (включаючи васкуліти, позитивні до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл);

рідко: тяжкі алергічні/анафілактичні реакції (включаючи ангіоневротичний набряк, бронхоспазм), саркоїдоз;
частота невідома: погіршення симптомів дерматоміозиту.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: головний біль;
рідко: явища демієлінізації ЦНС, подібні до тих, що спостерігаються при розсіяному склерозі або станах локалізованої демієлінізації, таких як неврит зорового нерва та поперечний мієліт (див. розділ «Особливості застосування»), випадки периферичної демієлінізації, включаючи синдром Гійєна – Барре, хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, демієлінізуючу полінейропатію та мультифокальну моторну нейропатію (див. розділ «Особливості застосування»), судоми.

Порушення з боку органів зору

Нечасто: увеїт, склерит.

Серцеві порушення

Нечасто: погіршення застійної серцевої недостатності (див. розділ «Особливості застосування»);
рідко: вперше виявлена застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Рідко: інтерстиціальна хвороба легень (включаючи пневмоніт та фіброз легень)*.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: запальні захворювання кишечнику.

Гепатобіліарні порушення

Нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів*;
рідко: аутоімунний гепатит*.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: свербіж, висип;
нечасто: ангіоневротичний набряк, псоріаз (включаючи виникнення або погіршення захворювання та пустульозний псоріаз, переважно на долонях та підошвах), кропив'янка, псоріазоформний висип;
рідко: синдром Стівенса – Джонсона, шкірні форми васкуліту (включаючи гіперсенситивний васкуліт), мультиформна еритема, ліхеноїдні реакції;
дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Рідко: шкірний червоний вовчак, підгострий шкірний червоний вовчак, вовчакоподібний синдром.

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

Рідко: гломерулонефрит.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Дуже часто: реакції у місці введення (включаючи кровотечу, утворення підшкірної гематоми, еритему, свербіж, біль, набряк*);
часто: пірексія.

*Див. опис окремих побічних реакцій нижче.

Опис окремих побічних реакцій

Злоякісні утворення та лімфопроліферативні порушення

129 випадків утворення нових злоякісних пухлин різного типу було виявлено у 4114 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували препарат Енбрел® під час клінічних випробувань впродовж періоду приблизно до 6 років, в тому числі у 231 пацієнта, які отримували Енбрел® у комбінації з метотрексатом протягом 2-річного клінічного дослідження з активним контролем. Частота виникнення таких явищ та їх поширеність у вищезазначених клінічних дослідженнях були подібними до тих, що очікуються для популяції, яка брала участь у дослідженнях. У клінічних випробуваннях тривалістю

приблизно 2 роки за участю 240 пацієнтів з псоріатичним артритом, які отримували препарат Енбрел®, загалом було зафіксовано 2 випадки виникнення злоякісних новоутворень. У клінічних дослідженнях застосування препарату Енбрел® тривалістю більше 2 років за участю 351 пацієнта з анкілозуючим спондилітом було зареєстровано 6 випадків виникнення злоякісних новоутворень. Повідомлялося про 30 випадків розвитку злоякісних новоутворень і 43 випадки немеланомного раку шкіри під час подвійно сліпих і відкритих досліджень тривалістю до 2,5 року із залученням 2711 пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували лікування препаратом Енбрел®.

Повідомлялося про 18 випадків виникнення лімфоми під час клінічних досліджень застосування препарату Енбрел® із залученням 7416 пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом та псоріазом.

Також було отримано повідомлення про виникнення різних злоякісних новоутворень (у тому числі карциноми молочної залози, легень та лімфоми) у постмаркетинговий період (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції в місці введення

У порівнянні з плацебо у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, які застосовували препарат Енбрел®, частота виникнення реакцій в місці ін'єкції була значно вищою (36 % проти 9 %). Реакції в місці ін'єкції зазвичай виникали впродовж першого місяця. Середня тривалість становила приблизно 3–5 днів. У більшості випадків лікування реакцій у місці ін'єкції не проводилося; більшість із тих пацієнтів, кому надавали лікування, отримувала препарати для місцевого застосування, такі як кортикостероїди або пероральні антигістамінні препарати. Окрім того, у деяких пацієнтів виникали рецидиви реакції в місці ін'єкції, які характеризувалися появою шкірної реакції у місці здійснення останньої ін'єкції з одночасним виникненням реакцій на тих ділянках, де проводилися попередні ін'єкції. Ці реакції, як правило, мали тимчасовий характер та не виникали повторно під час подальшого лікування.

Під час контрольованих досліджень із залученням пацієнтів з бляшковим псоріазом протягом перших 12 тижнів лікування реакції в місці ін'єкції виникли приблизно у 13,6 % пацієнтів, які отримували Енбрел®, порівняно з 3,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Тяжкі інфекції

У плацебо-контрольованих дослідженнях не спостерігалося збільшення частоти виникнення тяжких інфекцій (летальних, загрозливих для життя або тих, що вимагали госпіталізації чи внутрішньовенного введення антибіотиків). Тяжкі інфекції виникли у 6,3 % пацієнтів з ревматоїдним артритом, що отримували Енбрел® впродовж періоду до 48 місяців. До них належали абсцес (різної локалізації), бактеріємія, бронхіт, бурсит, флегмона, холецистит, діарея, дивертикуліт, ендокардит (підозрюваний), гастроентерит, гепатит В, оперізуючий лишай, трофічні виразки нижніх кінцівок, інфекції ротової порожнини, остеомієліт, отит, перитоніт, пневмонія, пієлонефрит, сепсис, септичний артрит, синусит, інфекції шкіри, виразкове ураження шкіри, інфекції сечовивідних шляхів, васкуліт та ранова інфекція. Частота виникнення серйозних інфекцій під час 2-річного дослідження з активним контролем в усіх групах була аналогічною (пацієнти отримували препарат Енбрел® чи метотрексат як монотерапію або Енбрел® у комбінації з метотрексатом). Однак не можна виключати, що застосування комбінації препарату Енбрел® з метотрексатом може бути пов'язане зі збільшенням частоти виникнення інфекцій.

Під час плацебо-контрольованих випробувань тривалістю до 24 тижнів не було виявлено різниці у частоті виникнення інфекційних захворювань у пацієнтів з бляшковим псоріазом, які застосовували препарат Енбрел® або плацебо. Тяжкі інфекції, що спостерігалися у пацієнтів, яких лікували препаратом Енбрел®, включали флегмону, гастроентерит, пневмонію, холецистит, остеомієліт, гастрит, апендицит, фасциїт, зумовлений стрептококами, міозит, септичний шок, дивертикуліт та абсцес. Один пацієнт повідомив про виникнення тяжкої інфекції (пневмонії) під час проведення подвійно сліпих та відкритих досліджень застосування цього лікарського засобу при псоріатичному артриті.

Під час застосування препарату Енбрел® було зареєстровано тяжкі та летальні інфекції бактеріальної, мікобактеріальної (включаючи мікобактерії туберкульозу), вірусної та грибкової етіології. Деякі з них виникали протягом декількох тижнів від початку

застосування препарату Енбрел® у пацієнтів, які, крім ревматоїдного артриту, мали основні захворювання (наприклад цукровий діабет, застійну серцеву недостатність, активні або хронічні інфекції в анамнезі) (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування препарату Енбрел® може збільшити смертність у пацієнтів з діагностованим сепсисом.

Повідомлялося про виникнення опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових, паразитарних (включаючи протозойних), вірусних (включаючи оперізуючий герпес), бактеріальних (включаючи інфекції, викликані такими збудниками, як *Listeria* та *Legionella*) і атипових мікобактеріальних інфекцій, пов'язаних із застосуванням препарату Енбрел®. Згідно із сукупними даними, отриманими у клінічних випробуваннях, для 15402 учасників досліджень, які отримували Енбрел®, загальна частота виникнення опортуністичних інфекцій становила 0,09 %. Цей показник, скоригований з урахуванням експозиції, становив 0,06 випадку на 100 пацієнто-років. За даними постмаркетингового спостереження приблизно половину повідомлень з усього світу про розвиток опортуністичних інфекцій становили повідомлення про інвазивні грибкові інфекції, найбільш поширеними з яких були інфекції, спричинені *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* та *Histoplasma*. Причиною більше ніж половини всіх випадків смерті пацієнтів, у яких розвинулися опортуністичні інфекції, були інвазивні грибкові інфекції. Більшість випадків з летальними наслідками сталися у пацієнтів з пневмоцистною пневмонією, невстановленою системною грибковою інфекцією та аспергільозом (див. розділ «Особливості застосування»).

Аутоантитіла

Зразки сироватки крові дорослих пацієнтів досліджували на наявність аутоантитіл у кількох контрольних часових точках. Серед пацієнтів з ревматоїдним артритом, у яких оцінювали наявність антинуклеарних антитіл, відсоток осіб, які вперше стали позитивними стосовно утворення антинуклеарних антитіл (≥ 1:40), був вищим у групі застосування препарату Енбрел® (11 %) порівняно із групою плацебо (5 %). Відсоток пацієнтів, які вперше стали позитивними щодо утворення антитіл до нативної дволанцюгової ДНК, також був вищим у групі застосування препарату Енбрел® (за даними радіоімунного аналізу: 15 % пацієнтів, які отримували Енбрел®, та 4 % пацієнтів, які отримували плацебо; за даними тесту з *Crithidia luciliae:* 3 % та 0 % відповідно). Аналогічно кількість пацієнтів, які отримували лікування препаратом та у яких утворились антикардіоліпінові антитіла, була більшою порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Вплив тривалого лікування препаратом Енбрел® на розвиток аутоімунних захворювань невідомий.

Надходили поодинокі повідомлення про пацієнтів, у тому числі із позитивним ревматоїдним фактором, у яких утворилися інші аутоантитіла із одночасним виникненням вовчакоподібного синдрому або висипів, які за своєю клінічною картиною та результатами біопсії нагадували підгострий шкірний вовчак або дискоїдний вовчак.

Панцитопенія та апластична анемія

У постмаркетинговий період було отримано повідомлення про випадки панцитопенії та апластичної анемії, деякі з яких мали летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтерстиціальна хвороба легень

У контрольованих клінічних дослідженнях етанерцепту для всіх показань частота (відносна частота виникнення) інтерстиціальної хвороби легень у пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,06 % (частота: рідко). У контрольованих клінічних дослідженнях, в яких дозволялось одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (відносна частота виявлення) інтерстиціальної хвороби легень становила 0,47 % (частота: нечасто). У постмаркетинговий період було отримано повідомлення про випадки інтерстиціальної хвороби легень (включаючи пневмоніт та фіброз легень), деякі з яких мали летальний наслідок.

Супутнє лікування анакінрою

У дослідженнях, під час яких дорослі пацієнти одночасно отримували препарат Енбрел® та анакінру, частота виникнення тяжких інфекцій була вищою порівняно із такою при монотерапії препаратом Енбрел®. У 2 % пацієнтів (3 зі 139) розвинулася нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів < 1000/мм^3). На фоні нейтропенії у одного пацієнта розвинулась флегмона, яку вилікували в умовах стаціонару (див. розділи «Особливості

застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Підвищення рівнів печінкових ферментів
Протягом подвійно сліпих періодів контрольованих клінічних досліджень етанерцепту для всіх показань частота (частка випадків) побічних реакцій у формі підвищення рівнів печінкових ферментів у пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,54 % (нечасто). Протягом подвійно сліпих періодів контрольованих клінічних досліджень, в яких було дозволено одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (частка випадків) побічних реакцій у формі підвищення рівнів печінкових ферментів становила 4,18 % (часто).
Аутоімунний гепатит
У контрольованих клінічних дослідженнях етанерцепту для всіх показань частота (відносна частота виникнення) аутоімунного гепатиту в пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,02 % (частота: рідко). У контрольованих клінічних дослідженнях, у яких було дозволено одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (відносна частота виявлення) аутоімунного гепатиту становила 0,24 % (частота: нечасто).
Діти
Побічні ефекти у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом
Загалом побічні ефекти у дітей з ювенільним *поліартикулярним* ідіопатичним артритом були подібними за частотою і типом до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів. Відмінності від дорослих та інші специфічні дані, які потребують урахування, наведено нижче.
Інфекції, що спостерігалися під час клінічних досліджень за участю пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до 18 років, як правило, були від легкого до помірного ступеня тяжкості, а за типом відповідали тим, що зазвичай зустрічаються у дітей, які лікуються амбулаторно. До зафіксованих тяжких побічних реакцій належали вітряна віспа з ознаками та симптомами асептичного менінгіту, які минали без будь-яких ускладнень (див. також розділ «Особливості застосування»), апендицит, гастроентерит, депресія/ розлад особистості, виразкове ураження шкіри, езофагіт/гастрит, септичний шок, викликаний стрептококом групи А, цукровий діабет 1-го типу та інфекція м'яких тканин і післяопераційних ран.
У одному дослідженні із залученням дітей з ювенільним ідіопатичним артритом віком від 4 до 17 років під час застосування препарату Енбрел® протягом 3 місяців (перша відкрита частина дослідження) інфекція виникла у 62 % дітей (43 з 69). Частота виникнення і тяжкість інфекцій у 58 пацієнтів, які завершили раніше розпочате лікування під час 12-місячного відкритого клінічного дослідження, були аналогічними. Види і співвідношення побічних явищ у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до тих, що спостерігалися в дослідженнях препарату Енбрел® із залученням дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. Більшість із них були легкими. Деякі побічні реакції спостерігалися частіше у 69 пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які отримували лікування препаратом Енбрел® протягом 3 місяців, порівняно з 349 дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом. До них належать головний біль (19 % пацієнтів, 1,7 випадку на одного пацієнта на рік), нудота (9 %, 1,0 випадку на одного пацієнта на рік), біль у животі (19 %, 0,74 випадку на одного пацієнта на рік) і блювання (13 %, 0,74 випадку на одного пацієнта на рік).
Під час проведення клінічних випробувань у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом зареєстровано 4 випадки виникнення синдрому активації макрофагів.
Побічні ефекти у дітей з бляшковим псоріазом
У 48-тижневому дослідженні за участю 211 дітей з бляшковим псоріазом віком від 4 до 17 років виявлені побічні ефекти були подібними до тих, що спостерігалися у попередніх дослідженнях із залученням дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом.
Звітування про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій

та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.
30 місяців.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Препарат у межах терміну придатності можна зберігати при температурі не вище 25 °С однократно протягом 4 тижнів, після чого препарат не можна повторно зберігати в холодильнику. Препарат потрібно утилізувати, якщо він не був використаний протягом 4 тижнів після зберігання поза холодильником.
Препарат зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Несумісність.
Не слід змішувати Енбрел® з іншими лікарськими засобами, оскільки дослідження сумісності етанерцепту не проводились.

Упаковка.
4 попередньо наповнені шприци по 0,5 мл (25 мг) або по 1 мл (50 мг) або 4 попередньо наповнені ручки по 1 мл (50 мг), 4 тампони зі спиртом у пластиковому контейнері; пластиковий контейнер у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія.

Дата останнього перегляду. 27.03.2025