

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.06.2018 № 1192
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16787/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.03.2021 № 517

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Енбрел[®] ліо
(Enbrel[®] lyo)

Склад:

діюча речовина: етанерцепт;

1 флакон містить 25 мг етанерцепту;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), сахароза, трометамол.

1 попередньо наповнений шприц з розчинником містить воду для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла ліофілізована маса.

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 анкілозивним 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 у мембранозв'язаній та розчинній формах. Розчинні РФНП регулюють біологічну активність ФНП.

ФНП та лімфотоксин існують переважно у вигляді гомотримерів, а їх 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 в структурі димерного рецептора подовжує період напіввиведення

препарату із сироватки крові.

Таким чином, етанерцепт перешкоджає виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок біологічної інактивації ФНП. Етанерцепт також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (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 в плазмі здорових добровольців становила $1,65 \pm 0,66$ мкг/мл, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) – $235 \pm 96,6$ 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, анкілозивним 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 спостерігалось. Порушення функції нирок не вимагає корекції дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Збільшення концентрації етанерцепту не спостерігалось 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 тижні. Вищезазначені середні

концентрації у дітей з бляшковим псоріазом були подібні до тих, що спостерігалися у 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[®] ліо у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до важкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою.

Препарат можна призначати у вигляді монотерапії у разі непереносимості метотрексату або у випадках, коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним.

Також Енбрел[®] ліо показаний для лікування важкого 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.

Анкілозивний спондиліт.

Лікування дорослих з тяжким активним анкілозивним 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 із бляшковим псоріазом помірного або важкого 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 важкого 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[®] ліо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє застосування анакінри.

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

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

Комбінація препарату Енбрел[®] ліо 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[®] ліо 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[®] ліо, спостерігалось статистично значуще зниження середньої кількості лейкоцитів у пацієнтів, які лікувалися комбінацією, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки Енбрел[®] ліо або сульфасалазин. Клінічне значення цієї комбінації невідоме. Лікарі повинні бути обережними при призначенні вищезазначеної комбінації.

Відсутність взаємодій.

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

Не спостерігалось 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) торгову назву та номер серії введеного препарату в карті пацієнта.

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

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

Інфекції.

Необхідно оцінити наявність інфекції у пацієнтів перед призначенням препарату Енбрел[®] ліо, 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[®] ліо повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій, сепсису, туберкульозу та опортуністичних інфекцій, включаючи інвазивні грибові інфекції, лістеріоз, легіонельоз (див. розділ «Побічні реакції»), які були спричинені бактеріями, мікобактеріями, грибами, вірусами та паразитами (включаючи найпростіші). У деяких випадках специфічний вид грибової 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[®] ліо виникають нові інфекційні захворювання, повинні знаходитися під ретельним наглядом. У разі розвитку тяжкої інфекції застосування препарату Енбрел[®] ліо слід відмінити. Ефективність та безпеку застосування препарату Енбрел[®] ліо пацієнтами із хронічними інфекційними захворюваннями не оцінювали. Слід з обережністю призначати Енбрел[®] ліо пацієнтам з рецидивними чи хронічними інфекціями в анамнезі або пацієнтам, основні захворювання яких (наприклад ускладнений або погано контрольований діабет) можуть сприяти розвитку інфекції.

Туберкульоз.

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

Перед початком лікування препаратом Енбрел[®] ліо 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). Лікарям слід пам'ятати про ризик отримання хибно негативних результатів туберкулінової шкірної проби, особливо у тяжкохворих пацієнтів або у осіб з ослабленим імунітетом.

У разі діагностування активного туберкульозу не слід розпочинати лікування препаратом Енбрел[®] ліо. У разі діагностування неактивного (латентного) туберкульозу перед початком застосування препарату Енбрел[®] ліо 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[®] ліо 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[®] ліо. Також повідомлялося про реактивацію гепатиту В у пацієнтів, які мали позитивний результат тесту на наявність анти-НВс антитіл, але негативний на наявність НВsAg. Перед початком лікування препаратом Енбрел[®] ліо 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[®] ліо слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В. Необхідний ретельний моніторинг стану таких пацієнтів щодо ознак і симптомів гострої інфекції, викликані 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[®] ліо 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[®] ліо. Тому препарат слід із обережністю призначати пацієнтам з гепатитом С в анамнезі.

Супутнє застосування анакінри.

Супутнє застосування препарату Енбрел[®] ліо та анакінри супроводжувалося підвищеним ризиком виникнення тяжких інфекцій і нейтропенії порівняно із монотерапією препаратом Енбрел[®] ліо. 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® ліо та 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.

Введення препарату Енбрел® ліо 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® ліо слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

Імуносупресія.

Не виключено, що антагоністи ФНП, включаючи Енбрел® ліо, 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® ліо, 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® ліо та призначити профілактичне лікування імуноглобуліном проти вірусу *Varicella Zoster*.

Ефективність та безпеку застосування препарату Енбрел® ліо 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, спостерігалось 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 солідних та онкогематологічних 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 було отримано 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® ліо. 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® ліо,

зарєєстровано випадки розвитку меланоми та немеланомного раку шкіри. У постмаркетинговий період повідомлялося про розвиток карциноми клітин Меркеля у пацієнтів, яких лікували препаратом Енбрел[®] ліо (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 спостерігалось більше у пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, особливо у хворих на псоріаз, порівняно із контрольною групою.

Вакцинації.

Не слід застосовувати живі вакцини одночасно з препаратом Енбрел[®] ліо. Немає даних щодо вторинної передачі інфекції через живу вакцину пацієнтам, які отримують препарат Енбрел[®] ліо. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні із залученням дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом 184 пацієнти на 4-му тижні дослідження отримали пневмококову полівалентну полісахаридну вакцину. Більшість пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, 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[®] ліо. Клінічне значення цього факту невідоме.

Утворення аутоімунних антитіл.

Лікування препаратом Енбрел[®] ліо може призводити до утворення аутоімунних антитіл (див. розділ «Побічні реакції»).

Гематологічні реакції.

У пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, були зафіксовані випадки панцитопенії (рідко) та апластичної анемії (дуже рідко), у тому числі летальні. Слід із обережністю призначати препарат Енбрел[®] ліо пацієнтам, що мають в анамнезі гематологічні порушення (дискразію крові). Усіх пацієнтів та осіб, які доглядають за хворими, слід проінформувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою, якщо під час лікування препаратом Енбрел[®] ліо 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[®] ліо (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 із застосування препарату Енбрел[®] ліо за участю пацієнтів, хворих на розсіяний склероз, не проводилися, клінічні випробування інших інгібіторів ФНП показали підвищення активності захворювання (розсіяного склерозу). Перед призначенням препарату Енбрел[®] ліо 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[®] ліо і метотрексату тривалістю два роки, проведеному із залученням пацієнтів з ревматоїдним артритом, не було отримано неочікуваних результатів щодо безпеки. Профіль безпеки препарату Енбрел[®] ліо (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[®] ліо 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[®] ліо пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (ЗСН). У постмаркетинговий період надходили повідомлення про погіршення перебігу ЗСН у пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, 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[®] іо 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[®] ліо.

Алкогольний гепатит.

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

Гранулематоз Вегенера.

Плацебо-контрольоване дослідження, в якому 89 дорослих пацієнтів отримували Енбрел[®] ліо додатково до стандартної терапії (у тому числі циклофосфамідом або метотрексатом і глюкокортикоїдами) впродовж у середньому 25 місяців, не продемонструвало ефективності препарату Енбрел[®] ліо при лікуванні гранулематозу Вегенера. Частота розвитку злоякісних пухлин різного типу нешкірної локалізації була значно вищою у пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, порівняно із пацієнтами контрольної групи. Тому Енбрел[®] ліо 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[®] ліо пацієнтами, які отримували препарати для лікування 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 анкілозивний 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[®] ліо, і були подібними до тих, які спостерігались у пацієнтів молодшого віку. Однак необхідно бути обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку, і особливу увагу слід приділяти контролю за виникненням інфекцій.

Діти.

Вакцинації.

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

Запальні захворювання травного тракту в пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом.

Повідомлялось про виникнення запальних захворювань травного тракту та увеїту в пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом на фоні застосування препарату Енбрел[®] ліо (див.

розділ «Побічні реакції»).

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® ліо 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 спостерігалось. У іншому обсерваційному міжнародному реєстровому дослідженні з порівняння ризиків небажаних результатів вагітності серед груп жінок, які отримували етанерцепт протягом перших 90 днів вагітності (n=425), та тими, які отримували 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 серед 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® ліо 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® ліо 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® ліо.

Годування груддю.

Повідомлялося про виділення етанерцепту із грудним молоком людини після підшкірного застосування. Після підшкірного введення тваринам у період лактації етанерцепт виділявся в молоко та виявлявся у плазмі крові шурят. Оскільки імуноглобуліни, як і багато інших лікарських засобів, можуть виділятися з грудним молоком людини, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування препарату Енбрел® ліо. При цьому слід брати до уваги користь від грудного годування для дитини та користь від терапії для матері.

Фертильність.

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

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Енбрел® ліо 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.

За посиланням <https://www.pfizer.ua/2191> знаходиться картка пацієнта.

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 слід вводити препарат в ушкоджене місце. Необхідно уникати введення Енбрел® ліо у шрами, розтяжки та ділянки шкіри, уражені псоріазом. При необхідності виконання такої ін'єкції не слід вводити препарат у потовщену, червону, покриту лусочками шкіру.

Дозування.

Ревматоїдний артрит.

Рекомендована доза становить 25 мг препарату 2 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. У разі якщо пацієнт не відповідає на лікування протягом цього періоду, 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® ліо можна застосовувати у дозуванні 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® ліо 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 препарату Енбрел® ліо. У разі повторного призначення препарату слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю.

Потреби у корекції дози немає.

Пацієнти літнього віку.

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

Діти.

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. За відсутності ефекту лікування через 4 місяці від початку застосування препарату слід розглянути доцільність його відміни.

Офіційні клінічні дослідження застосування препарату Енбрел® ліо 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 препарату 1 раз на тиждень підшкірно у дозі 0,8 мг/кг.

Як правило, Енбрел® ліо 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, Енбрел[®] ліо не підлягає застосуванню дітям віком до 6 років при бляшковому псоріазі.

Спосіб застосування.

Перед використанням препарат Енбрел[®] ліо відновлюють у 1 мл води для ін'єкцій, після чого вводять шляхом підшкірної ін'єкції. Препарат Енбрел[®] ліо не містить антибактеріального консерванта, тому розчини, приготовлені з водою для ін'єкцій, слід вводити якомога швидше та не пізніше ніж протягом 6 годин після відновлення. Розчин має бути прозорим, від безбарвного до злегка жовтого або блідо-коричневого кольору, і не містити грудок, пластівців або часток. У флаконі може залишитись незначна кількість білої піни, що є нормальним явищем. Препарат Енбрел[®] ліо не можна застосовувати, якщо весь порошок у флаконі не розчинився протягом 10 хвилин. У такому випадку необхідно почати процедуру знову, використовуючи інший флакон.

Діти.

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

Застосування препарату Енбрел[®] ліо дітям віком до 2 років не досліджувалось.

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/м² (внутрішньовенно) з подальшим введенням 16 мг/м² (підшкірно) 2 рази на тиждень. Один пацієнт з ревматоїдним артритом помилково самостійно вводив підшкірно по 62 мг препарату Енбрел[®] ліо 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів, при цьому жодних побічних ефектів у нього не виникло. Специфічний антидот для препарату Енбрел[®] ліо 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), алергічних реакцій, свербіжу, лихоманки та утворення антитіл.

Повідомлялося також про виникнення тяжких побічних реакцій під час застосування препарату Енбрел[®] ліо. Антагоністи ФНО, такі як Енбрел[®] ліо, впливають на імунну систему, і їх застосування може впливати на імунний захист проти інфекцій та раку. Тяжкі інфекції на фоні застосування препарату Енбрел[®] ліо виникали менше ніж у 1 пацієнта зі 100. Звіти включали повідомлення про виникнення сепсису, летальних інфекцій та інфекцій, що загрожують життю. При застосуванні препарату 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 повідомлення про панцитопенію (рідко) та апластичну анемію (дуже рідко). При застосуванні препарату Енбрел[®] ліо 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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, целюліт, бактеріальний артрит, сепсис, паразитарні інфекції)*;
рідко: туберкульоз, опортуністичні інфекції (включаючи інвазивні грибкові, протозойні, бактеріальні та атипові мікобактеріальні інфекції та інфекції, викликані *Legionella*)*;
частота невідома: реактивація гепатиту В, *Listeria*.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кістки та поліпи).

Нечасто: немеланомний рак шкіри* (див. розділ «Особливості застосування»);
рідко: злоякісна меланома (див. розділ «Особливості застосування»), лімфома, лейкоз;
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: гематофагоцитарний 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.

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–Барє, 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: інтерстиціальне захворювання легень (включаючи пневмоніт та фіброз легень)*.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Нечасто: запальні захворювання кишечника.

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 підшвах), 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.

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[®] ліо під час клінічних випробувань впродовж приблизно до 6 років, в тому числі у 231 пацієнта, що отримували Енбрел[®] ліо 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 із псоріатичним артритом, які отримували препарат Енбрел[®] ліо, загалом було зафіксовано 2 випадки виникнення злоякісних новоутворень. У клінічних дослідженнях застосування препарату Енбрел[®] ліо 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 подвійних сліпих і відкритих досліджень тривалістю до 2,5 року із залученням 2711 пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували лікування препаратом Енбрел[®] ліо.

Повідомлялося про 18 випадків виникнення лімфоми під час клінічних досліджень застосування препарату Енбрел[®] ліо 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.

Порівняно з плацебо у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, які застосовували препарат Енбрел[®] ліо, 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[®] ліо, порівняно з 3,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.
Тяжкі інфекції.

У плацебо-контрольованих дослідженнях не спостерігалось 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[®] ліо впродовж періоду до 48 місяців. До них належали абсцес (різної локалізації), бактеріємія, бронхіт, бурсит, целюліт, 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[®] ліо або метотрексат як монотерапію або Енбрел[®] ліо у комбінації з метотрексатом). Однак не можна виключати, що застосування комбінації препарату Енбрел[®] ліо з метотрексатом може асоціюватися 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[®] ліо або плацебо. Тяжкі інфекції, що спостерігалися у пацієнтів, яких лікували препаратом Енбрел[®] ліо, включали целюліт, гастроентерит, пневмонію, холецистит, остеомієліт, гастрит, апендицит, асцит, зумовлений стрептококами, міозит, септичний шок, дивертикуліт та абсцес. Один пацієнт повідомив про виникнення тяжкої інфекції (пневмонії) під час проведення подвійних сліпих та відкритих досліджень застосування цього лікарського засобу при псоріатичному артриті.

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

Повідомлялося про виникнення опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових, протозойних, бактеріальних (включаючи інфекції, викликані такими збудниками, як *Listeria* та *Legionella*) і атипичних мікобактеріальних інфекцій, пов'язаних із застосуванням препарату Енбрел[®] ліо. Згідно із сукупними даними, отриманими у клінічних випробуваннях, для 15402 учасників досліджень, які отримували Енбрел[®] ліо, загальна частота виникнення опортуністичних інфекцій становила 0,09 %. Цей показник, скоригований з урахуванням експозиції, становив 0,06 випадків 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 *Pneumocystis* та *Aspergillus*.

Причиною більше ніж половини всіх випадків смерті пацієнтів, у яких розвинулися опортуністичні інфекції, були інвазивні грибкові інфекції. Більшість випадків з летальним наслідком 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 (АНА), відсоток пацієнтів, які вперше стали позитивними стосовно утворення АНА ($\geq 1:40$), був вищим серед пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо (11 %), порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо (5 %). Відсоток пацієнтів, які вперше стали позитивними щодо утворення антитіл до нативної дволанцюгової ДНК, також був вищим серед пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо (за даними радіоімунного аналізу: 15 % пацієнтів, які отримували Енбрел[®] ліо, 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[®] ліо 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 них мали летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтерстиціальне захворювання легень.

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

Супутнє застосування анакінри.

У дослідженнях, під час яких дорослі пацієнти одночасно отримували препарат Енбрел[®] ліо та анакінру, частота виникнення тяжких інфекцій була вищою порівняно із такою при монотерапії препаратом Енбрел[®] ліо. У 2 % пацієнтів (3 з 139) розвинулася нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів <1000/мм³). На фоні нейтропенії в одного пацієнта розвинувся целюліт, який був вилікуваний в умовах стаціонару (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищення рівнів печінкових ферментів.

Протягом подвійних 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 подвійних сліпих періодів контрольованих клінічних досліджень, у 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.

У цілому побічні ефекти у дітей з ювенільним 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.

Типи інфекцій, 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 та відповідали тим, що зазвичай зустрічаються у дітей, які лікуються амбулаторно. До зафіксованих тяжких побічних реакцій належали вітряна віспа із 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[®] ліо 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[®] ліо 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[®] ліо 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 серед пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом зареєстровано 4 повідомлення про виникнення синдрому активації макрофагів.

У постмаркетинговий період було отримано повідомлення про випадки розвитку запалення кишечника та увеїту в пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які застосовували Енбрел[®] ліо, включаючи незначну кількість випадків відновлення побічної реакції при повторному призначенні препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні ефекти в 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

4 роки (для ліофілізату та розчинника).

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці 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.

Відновлений розчин слід використати негайно або протягом 6 годин після приготування за умови зберігання при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

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

Упаковка.

2 флакони з ліофілізатом, 2 попередньо наповнені шприци з розчинником по 1 мл, 2 окремі голки, 2 адаптери до флакона, 4 тампони зі спиртом у пластиковому контейнері; 2 пластикових контейнери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ваєт Фармачеутикалс / Wyeth Pharmaceuticals.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Нью Лейн, Хавант, PO9 2NG, Велика Британія / New Lane, Havant, PO9 2NG, United Kingdom.

*або**

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ / Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс, 2870, Бельгія / Rijksweg 12, Puurs, 2870, Belgium.

** У інструкції, що вкладена в картонну упаковку, зазначається лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*

Дата останнього перегляду. 22.03.2021