

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENBREL® 25 mg Pediyatrik Kullanım İçin SC Enjektabl Çözelti İçin Toz ve Çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etanercept.....25 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E 421).....40 mg/ml

Sukroz.....10 mg/ml

Benzil alkol.....9 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz ve enjeksiyonluk çözelti için çözücü.

Flakon içerisindeki toz beyaz renkte olup, şırınganın içerisinde yer alan çözücü berrak ve renksizdir.

Enjeksiyon için hazırlanan çözelti, berrak, renksiz- açık sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ENBREL®, metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 4-17 yaş arası çocuklarda ve ergenlik çağındakilerde aktif poliartiküler tip juvenil kronik artrit tedavisinde endikedir. ENBREL® 4 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ENBREL® tedavisi romatoid artrit tanı ve tedavisinde uzman bir doktor tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Her ENBREL® 25 mg flakonu uygulamadan önce 1 ml bakteriyostatik enjeksiyonluk su içinde eritilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Her ENBREL® 25 mg/ml flakonu, aynı hastaya maksimum 2 dozda uygulanacak şekilde kullanılmalıdır. ENBREL® çözeltinin hazırlanması, uygulanması ve hazırlanmış olan ENBREL® flakonunun tekrar-kullanımı ile ilgili ayrıntılı talimatlar, Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır.

Uygulama şekli:

Çözücü şırıngasının iğne kılıfı lateks (kuru doğal lastik) içerir. Bilinen veya muhtemel lateks alerjisi söz konusu olan hastalar veya iğne kapağına dokunmak durumunda olan örneğin hastaya bakan kişiler, etanercept kullanmadan önce, doktorlarına danışmalıdırlar.

Etanercept, uyluk, karın veya üst kola subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Enjeksiyon bölgesi değiştirilmelidir. Her yeni enjeksiyon, bir önceki enjeksiyondan en az 3 cm uzakta olmalıdır. Derinin hassas, çürük, kırmızı veya sert olan bölgelerine enjeksiyon YAPILMAMALIDIR. ENBREL® çözeltinin hazırlanması, uygulanması ve hazırlanmış olan ENBREL flakonunun tekrar-kullanımı ile ilgili ayrıntılı talimatlar Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Juvenil kronik artrit (≥ 4 yaş)

25 mg ENBREL® 1ml enjeksiyonluk su ile seyreltilir ve haftada iki kez, dozlar arasında 72 ila 96 saat bırakarak 0.4 mg/kg (her doz için maksimum 25 mg'a kadar) olacak şekilde, subkutan enjeksiyon ile uygulanır.

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

İlacın etkin maddesine veya içindeki diğer maddelere aşırı hassasiyet ile sepsis veya sepsis riskinin bulunduğu durumlarda kullanılmamalıdır. Kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu bulunan hastalarda ENBREL® tedavisine başlanmamalıdır. Çözücü olarak benzil alkol içerdiği için prematüre bebeklere ve yeni doğanlara Enbrel uygulanmaması gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

Hastalar, etanercept'in ortalama eliminasyon yarı ömrünün 70 saat olduğu da dikkate alınarak (standart sapma; 7 ila 300 saat arasında) ENBREL® ile tedaviden önce, tedavi sırasında ve sonrasında enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir.

ENBREL® kullanımı ile birlikte ciddi enfeksiyonlar, sepsis, tüberküloz ve invazif fungal enfeksiyonlar dahil olmak üzere diğer fırsatçı enfeksiyonlar görüldüğü rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar bakteri, mikobakteri, mantar ve virüslere bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda, belirli bir fungal ve başka fırsatçı enfeksiyonların tanısı konulamamış ve bunun sonucunda, uygun tedavinin yapılmasında gecikmeler ve bazı durumlarda ölüm meydana gelmiştir. Hastalar enfeksiyon açısından değerlendirilirken hastadaki fırsatçı enfeksiyon riski (örn. endemik mikozlara maruz kalma) dikkate alınmalıdır.

ENBREL® ile tedavi gören hastalar, yeni bir enfeksiyon ortaya çıkması durumunda yakından takip edilmelidir. Hastada ciddi enfeksiyon gözlenirse etanercept uygulaması durdurulmalıdır. Kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonu olan hastalarda etanercept tedavisi uygulanmamalıdır. Tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar ile, ilerlemiş ya da kontrol edilemeyen diyabet gibi hastanın enfeksiyonlara direncini azaltan durumlarda etanercept kullanımı düşünülüyorsa azami dikkat gösterilmelidir.

Tüberküloz

ENBREL® ile tedavi gören hastalarda akciğer dışına yerleşmiş tüberküloz ve milier tüberkülozu içeren aktif tüberküloz vakalarının görüldüğü bildirilmiştir.

ENBREL® ile tedaviye başlamadan önce tüberküloz açısından yüksek risk altındaki her hasta aktif ya da latent enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme kişisel tüberküloz geçmişi veya tüberkülozla daha önceden olası bir temasın olması, daha önceden görülmüş veya halen görülmekte olan immünosupresif tedaviyi kapsayan ayrıntılı bir anamnezi içermektedir. Tüm hastalara tüberkülin deri testi ve göğüs radyografisi gibi uygun tarama testleri uygulanmalıdır. Özellikle şiddetli hastalığı olan veya immunitesi zayıflamış hastalarda negatif tüberkülin deri testi sonuçlarının yanıltıcı olma riski hatırd tutulmalıdır.

Şayet hastaya aktif tüberküloz tanısı konmuşsa, ENBREL® tedavisine başlanılmaması gerekmektedir. Eğer inaktif tüberküloz ('latent') tanısı konmuşsa, latent tüberkülozun tedavisi için ENBREL® tedavisine başlamadan önce anti-tüberküloz tedavisine başlanması gerekmektedir. Bu durumda, ENBREL® tedavisinin uygulamasıyla elde edilecek fayda/risk dengesi dikkatle gözden geçirilmelidir.

Tüm hastalar ENBREL® tedavisi devam ederken veya sonrasında tüberküloz bulunduğunu akla getiren belirti ve semptomların (örneğin inatçı öksürük, aşırı zayıflama/kilo kaybı, düşük dereceli ateş gibi) görülmesi halinde doktor tavsiyesine başvurması için bilgilendirilmelidir.

Hepatit B virüsü reaktivasyonu

Etanercept de dahil olmak üzere anti-TNF ajanlar alan kronik virüs taşıyıcısı hastalarda hepatit B virüsünün (HBV) yeniden aktive olduğu bildirilmiştir. HBV enfeksiyonu riski altında olan hastalar, anti-TNF tedavisine başlamadan önce HBV enfeksiyonu kanıtı açısından değerlendirilmelidir. Etanercept ile nedensel bir ilişki ortaya konmamış olsa da, HBV taşıyıcısı olduğu saptanmış hastalarda etanercept uygulaması sırasında dikkatli olunmalıdır. Eğer HBV taşıyıcılarında etanercept kullanılırsa, hastalar aktif HBV enfeksiyonunun belirti ve semptomları açısından takip edilmelidir.

Hepatit C'nin kötüleşmesi

Etanercept ile nedensel bir ilişki ortaya konmamış olsa da, etanercept alan hastalarda hepatit C kötüleşmesi bildirimleri yapılmıştır.

ENBREL ve anakinra tedavisinin eş zamanlı uygulanması

ENBREL® ve anakinra'nın birlikte uygulanmasıyla ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinin tek başına ENBREL®'e oranla arttığı düşünülmektedir. Bu kombinasyonun daha fazla bir klinik yararı olmadığı kanıtlanmış olduğundan birlikte kullanım önerilmez.

ENBREL ve abatasept tedavisinin eş zamanlı uygulanması

Klinik çalışmalarda ENBREL® ve abatasept'in birlikte uygulanması ciddi advers etkilerin görülme sıklığının artması ile sonuçlanmıştır. Bu kombinasyonun daha fazla bir klinik yararı olmadığı kanıtlanmış olduğundan birlikte kullanım önerilmez.

Alerjik reaksiyonlar

Çözücü şırıngasının iğne kılıfı lateks (kuru doğal lastik) içerir. Bilinen veya muhtemel lateks alerjisi söz konusu olan hastalar veya iğne kapağına dokunmak durumunda olan örneğin hastaya bakan kişiler, etanercept kullanmadan önce, doktorlarına danışmalıdırlar.

Etanercept kullanımı ile ilgili alerjik reaksiyonlar sıklıkla rapor edilmiştir. Anjiyoödem ve ürtiker görülebilen alerjik reaksiyonlardandır ve ciddi reaksiyonlar görülmüştür. Ciddi alerjik veya anaflaktik reaksiyonlar görülmesi durumunda etanercept kullanımına derhal son verilmeli ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

İmmünosupresyon

TNF'nin enflamasyona aracılık etmesi ve hücresel bağışıklık sistemini düzenlemesi nedeniyle, etanercept dahil anti-TNF tedavileri, vücudun enfeksiyonlara ve kanser gelişmesine karşı savunma mekanizmalarını etkileyebilir. Romatoid artritli bulunan ve ENBREL® ile tedavi gören 49 yetişkin hastayı içeren bir çalışmada, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, immunglobulin seviyesinin baskılanması veya efektör hücre popülasyonunun sayısında değişiklik olduğuna dair bulgular görülmemiştir.

İki juvenil idiyopatik artritli hastada, sekeller olmaksızın iyileşen aseptik menenjit bulguları ve belirtileri ile su çiçeği enfeksiyonu gelişmiştir. Su çiçeği virüsüne önemli derecede maruz kalan hastalarda ENBREL® tedavisine geçici süre ara verilmesi gerekmektedir ve bu hastalara Varicella Zoster immunglobulini ile profilaktik tedavi yapılması düşünülmelidir.

İmmünosupresyon altında olan ve kronik enfeksiyonu bulunan hastalarda ENBREL®'in güvenliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Solid ve hematopoietik maligniteler (cilt kanserleri hariç)

Pazarlama sonrası dönemde ENBREL® kullanımı ile gelişen çeşitli maligniteler görüldüğüne (göğüs ve akciğer kanseri ve lenfomayı içeren) dair bildirimler alınmıştır.

TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, TNF antagonisti alan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında, lenfoma sıklığında artış gözlenmiştir. Ancak, lenfoma oluşumu ender olarak görülmüştür ve plasebo hastalarının takip periyodu TNF-antagonisti tedavisi uygulanan hastalarından kısadır. Pazarlama sonrası dönemde TNF antagonistleri ile tedavi gören hastalarda lösemi vakaları rapor edilmiştir. Uzun süreli, yüksek aktiviteli, inflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında lenfoma ve lösemi riskinin artması risk tahminini zorlaştırmaktadır. Güncel bilgiye göre TNF antagonisti ile tedavi gören hastalarda lenfoma, lösemi veya diğer malignite oluşumu muhtemel riski göz ardı edilemez. Malignite öyküsü olan hastalarda TNF antagonisti ile tedavi başlanması ya da malignite gelişen hastalarda tedaviye devam edilmesi değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

Enbrel'in de dahil olduğu TNF-antagonistleri ile tedavi edilen çocuklar, ergenler ve genç erişkinler arasında bazıları ölümcül olabilen maligniteler (özellikle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma) bildirilmiştir. Hastaların çoğu, eşlik eden immünosupresanlar kullanmaktadır. Güncel bilgilere dayanılarak, TNF-antagonisti ile tedavi edilen hastalarda lenfomalar veya diğer hematopoietik veya solid malignansiler geliştirme riski dışlanamamaktadır.

Cilt kanserleri

Etanercept dahil olmak üzere TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda melanom ve melanom dışı cilt kanserleri (NMSC) rapor edilmiştir. Etanercept ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde Merkel hücreli karsinom vakaları çok seyrek rapor edilmiştir. Cilt kanseri riski yüksek olan tüm hastalarda periyodik cilt muayenesi yapılması önerilmektedir.

Etanercept klinik çalışmalarının kontrollü bölümlerine ait sonuçların birleştirilmesiyle, özellikle psoriasis hastalarında olmak üzere etanercept kolunda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla melanom dışı cilt kanseri vakası gözlemlenmiştir.

Aşılar

ENBREL® kullanan psöriatik artrit hastalarının çoğunluğu, polisakkarid pnömokok aşılara etkili B-hücre bağımsızlık yanıtı verebilmektedir, fakat toplam antikor titreleri oldukça düşüktür ve ENBREL® kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında az sayıda hastada antikor düzeyinde iki kat artış görülmüştür. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir. Canlı aşılar, etanercept ile birlikte verilmemelidir. Etanercept tedavisine başlamadan önce, mümkün olduğu oranda pediatrik hastaların geçerli lokal bağımsızlık takvimine uygun olarak tüm aşuların tamamlanması önerilmektedir.

Otoantikor oluşumları

ENBREL® ile tedavi, otoimmün antikorların oluşmasına neden olabilir.

Hematolojik Reaksiyonlar

Etanercept kullanan hastalarda, bazıları ölüm ile sonuçlanan nadir olarak pansitopeni ve çok nadir olarak aplastik anemi rapor edilmiştir.

Geçmişinde kan diskrazisi bulguları olup etanercept tedavisi görmekte olan hastalara dikkat edilmelidir. Etanercept kullanmakta olan tüm hastalar kan diskrazisi veya enfeksiyonların (sürekli ateş, boğaz ağrısı, çürük, kanama, solukluk) muhtemel belirti ve semptomlarının gelişimine karşı uyarılmalı ve derhal medikal yardım istenmelidir. Bu tip hastalar acil olarak tüm kan sayımları dahil incelenmeli; eğer kan diskrazisi tespit edilir ise etanercept kullanımını durdurulmalıdır.

Nörolojik Olaylar

Mütipl skleroz hastalarında etanercept tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamasına rağmen, bu hastalarda diğer TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmalar hastalığın aktivitesinde artış göstermiştir. Etanercept ile tedavi gören hastalarda nadir olarak SSS'nde demiyelinizan hastalıklar rapor edilmiştir (*Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler.*) İlaveten, çok nadir olarak periferik demiyelinizan polinöropatiler (Guillain-Barre sendromu dahil) rapor edilmiştir. Önceden varolan veya yeni ortaya çıkmış demiyelinizan SSS hastalığı bulunan veya bu tür riskleri olan hastalara etanercept tedavisi önerilirken nörolojik inceleme dahil risk/yarar değerlendirimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Kombinasyon tedavisi

Romatoid artritli hastalarda iki yıl süren kontrollü bir klinik çalışmada, ENBREL® ve metotreksatın kombinasyon halinde uygulaması sonucunda bilinen güvenlik sonuçları dışında bir sonuca rastlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada metotreksat ile ENBREL® kombinasyonunun güvenlik profilinin, tek başına ENBREL® veya metotreksat uygulanan çalışmalarda bildirilen profiller ile benzer olduğu bildirilmiştir. Kombinasyonun güvenliğini değerlendirmek açısından uzun süreli çalışmalar devam etmektedir. Hastalık modifiye edici diğer antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile ENBREL®'in kombinasyon halinde uygulanmasının uzun süreli güvenliği belirlenmemiştir.

Psöriazis tedavisinde diğer sistemik tedavi çeşitleri veya fototerapi ile ENBREL®'in kombinasyon halinde kullanımına ilişkin çalışma mevcut değildir.

Böbrek ve karaciğer bozukluğu

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda, farmakokinetik verilere dayanarak doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda yapılan klinik çalışmalar sınırlıdır.

Kardiyak Hastalıklar

Etanercept kullanmakta olup presipitasyon, faktörleri bulunan ya da bulunmayan hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair raporlar bildirilmiştir. Konjestif kalp yetmezliğinde etanercept kullanımının değerlendirildiği iki büyük klinik çalışmadan birinin verileri, etanercept grubundaki hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesine doğru bir eğilim olduğu ihtimalini düşündürmüştür. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde infliximab (TNF-alfa'ya bağlanan monoklonal antikor) kullanımının değerlendirildiği bir klinik çalışma, infliximab verilen hastalar arasında mortalite artışından dolayı erken sonlandırılmıştır.

Hekimler, konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda etanercept'i kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

Alkole bağlı hepatit

Alkole bağlı orta şiddette-şiddetli hepatit nedeniyle ENBREL® veya plasebo ile tedavi edilen 48 hospitalize hastada yapılan bir faz II randomize plasebo-kontrollü çalışmada, ENBREL®'in etkisiz olduğu belirlenmiş ve ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda 6 ay sonrasında mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla ENBREL® alkole bağlı hepatit tanısı alan

hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır. Hekimler ENBREL® kullanırken, alkole bağlı orta şiddette-şiddetli hepatit vakaları olan hastalarda dikkatli olmalıdır.

Wegener granülomatoz tedavisinde kullanılması

Mediyan olarak 25 ay süren standart tedaviye (siklofosfamid veya metotreksat ve glikokortikoidleri içeren) ek olarak ENBREL® ile de tedavi gören 89 yetişkin hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, Wegener granülomatozunda ENBREL®'in etkili bir tedavi olduğu gösterilememiştir. Etanercept kullanan grupta değişik tipte nonkutanöz tümörlere, standart tedavi uygulanan hastalara oranla daha çok rastlanmıştır. Etanercept'in Wegener granülomatozu tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemi

Diyabet nedeniyle ilaç tedavisi gören hastalarda etanercept başlanmasının ardından, bu hastaların bazılarında anti-diyabetik ilaç tedavisinde bir azaltma gerektiren hipoglisemi bildirimleri olmuştur.

Benzil alkol

ENBREL® yardımcı madde olarak 9 mg/ml benzil alkol içerir; benzil alkol, bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara ENBREL® uygulanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ENBREL® ve anakinra tedavisinin eş zamanlı uygulanması

ENBREL® ve anakinra ile tedavi edilen yetişkin hastaların, tek başına ENBREL® veya anakinra uygulanan (geçmiş veriler) hastalarla karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyonlar açısından yüksek bir orana sahip olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca, geçmişinde metotreksat alan, ENBREL® ve anakinra ile tedavi gören yetişkin hastalarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, kombinasyon tedavisi alan hastalarda ENBREL® ile tedavi gören hastalara göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon (7%) ve nötropeni geliştiği gözlenmiştir. ENBREL® ve anakinra kombinasyonu klinik olarak sağlanan faydayı artırmadığından, birlikte kullanımları tavsiye edilmemektedir.

ENBREL® ve abatasept tedavisinin birlikte uygulanması

Klinik çalışmalarda ENBREL® ve abatasept'in birlikte uygulanması ciddi advers etkilerin görülme sıklığının artması ile sonuçlanmıştır. Bu kombinasyonun daha fazla bir klinik yararı olmadığı kanıtlanmış olduğundan birlikte kullanım önerilmez.

ENBREL® ve sülfosalazin tedavisinin birlikte uygulanması

Bir klinik çalışmada daha önceden sulfasalazin kullanmakta olan bir gruba etanercept eklenmiş ve tek başına etanercept veya sulfasalazin alan gruplarla karşılaştırıldığında ortalama beyaz kan hücreleri sayısında istatistiksel olarak belirgin düşüş gözlemlenmiştir. Bu etkileşimin klinikteki önemi bilinmemektedir.

Etkileşime girmediği ilaçlar:

Klinik denemelerde, ENBREL® ile birlikte glukokortikoidler, salisilatlar (sulfasalazin dışında), non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAIDs), analjezikler ve metotreksat kullanıldığında herhangi bir etkileşim rapor edilmemiştir.

Digoksin ve varfarin ile yapılan çalışmalarda, klinik olarak önemli bir farmakokinetik etkileşiminin olmadığı gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Laktasyon dönemi

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Poliartiküler juvenil idiyopatik artriti olan pediyatrik hastalarda görülen istenmeyen etkiler

Pediyatrik hastalardaki istenmeyen etkiler genellikle sıklık ve tip olarak yetişkin hastalarda görülenler ile benzerdir. Erişkinlere kıyasla farklılıklar ve diğer özel durumlar, aşağıdaki paragraflarda tartışılmaktadır.

2-18 yaş arasındaki juvenil idiyopatik artrit hastalarında yapılan klinik çalışmalarda görülen enfeksiyon tipleri, genellikle hafif ve orta şiddettedir ve ayaktan tedavi gören pediyatrik popülasyonlarda sık olarak görülenlerle uyumludur. Bildirilmiş olan ciddi advers olaylar arasında, aseptik menenjit bulgu ve belirtileri ile birlikte giden ve sekelsiz iyileşen su çiçeği, apandisit, gastroenterit, depresyon / kişilik bozukluğu, deride ülser, özefajit / gastrit, A grubu streptokokal septik şok, tip I diabetes mellitus ve yumuşak doku ile post-operatif yara enfeksiyonlarıdır.

Jüvenil idiyopatik artriti olan 4-17 yaşlar arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, 69 çocuktan 43'ünde (% 62) çalışmanın 3 aylık dönemi sırasında (I. kısım, açık-etiketli) enfeksiyon ortaya çıkmış ve 12-ay süreli açık-etiketli uzatma tedavisini tamamlayan 58 hastada, enfeksiyonların şiddeti benzer bulunmuştur. Jüvenil idiyopatik artrit hastalarındaki advers olayların türleri ve oranları, romatoid artriti olan erişkin hastalarda ENBREL®'le yürütülen çalışmalarda görülenlere benzerdir ve çoğunluğu hafif şiddettedir. Bazı advers olaylar, 3 ay süreyle ENBREL® alan 69 juvenil idiyopatik artrit hastasında, 349 erişkin romatoid artrit hastasına kıyasla daha sık rapor edilmiştir. Bu advers olaylar, baş ağrısı (hastaların %19'unda, 1.7 olay / hasta yılı), bulantı (%9, 1.0 olay / hasta yılı), karın ağrısı (%19, 0.74 olay / hasta yılı) ve kusma (%13, 0.74 olay / hasta yılı).

Jüvenil kronik artrit hastalarında yapılan klinik çalışmalarda 4 makrofaj aktivasyon sendrom vakası rapor edilmiştir.

Erişkinlerde istenmeyen etkiler

ENBREL[®], 2680 romatoid artrit hastasında yapılan çift-kör ve açık-etiketli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu deneyime, plasebo-kontrollü 2 çalışma (349 ENBREL[®] hastası ve 152 plasebo hastası) ve biri ENBREL[®] ile metotreksat'ı karşılaştıran bir aktif çalışma (415 ENBREL[®] hastası ve 217 metotreksat hastası), diğeri ise ENBREL[®] (223 hasta), metotreksat (228 hasta) ve ENBREL[®] ile birlikte metotreksat'ı (231 hasta) karşılaştıran aktif-kontrollü 2 çalışma dahildir. Plasebo ve ENBREL[®] tedavi gruplarında advers olay nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranı aynıdır; ilk aktif-kontrollü çalışmadaki metotreksat grubunda tedaviyi kesen hasta oranı (%10) ENBREL[®]'e kıyasla (%5) anlamlı derecede yüksektir. Aktif-kontrollü olarak yürütülen ikinci çalışmada, 2 yıllık tedavi süresi sonunda advers olay nedeniyle tedavinin kesildiği hasta oranı, her üç tedavi grubunda benzerdir, ENBREL[®] (%16), metotreksat (%21) ve ENBREL[®] + metotreksat kombinasyonu (%17). ENBREL[®], ayrıca 2 çift-kör plasebo-kontrollü çalışma ile bir açık-etiketli uzatma tedavisine katılan 240 psoriatik artrit hastasında da değerlendirilmiştir. Beş yüz sekiz (508) ankilozan spondilit hastası, 4 çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada ENBREL[®]'le tedavi edilmiştir. Bunlara ek olarak ENBREL[®] 6 ay 5 çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada 1492 plak psoriasis hastasında çalışılmıştır.

ENBREL[®]'i plasebo ile karşılaştıran çift-kör klinik çalışmalarda, ENBREL[®] ile tedavi edilen hastalar arasında en sık görülen advers olay, enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Plasebo-kontrollü çalışmalardaki romatoid artrit hastalarında ciddi advers olaylar, ENBREL[®] ile tedavi edilen 349 hastada %4, plasebo ile tedavi edilen 152 hastada ise %5 oranında bir sıklıkla görülmüştür. İlk aktif-kontrollü çalışmada ciddi advers olaylar, ENBREL[®] ile tedavi edilen 415 hastada %6, metotreksat ile tedavi edilen 217 hastada ise %8 sıklıkta ortaya çıkmıştır.

İkinci aktif-kontrollü çalışmada, 2 yıllık tedavi sonunda ciddi advers olay oranı, her üç tedavi grubunda benzerdir (ENBREL[®] %16, metotreksat %15 ve metotreksat'la birlikte ENBREL[®] %17). Plasebo-kontrollü çalışmalarda tedavi gören plak psoriasis hastalarında ciddi advers olay sıklığı, plasebo ile tedavi edilen 716 hastadaki %1.4'e kıyasla ENBREL[®] ile tedavi edilen 1341 hastada %1.4'dür.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

- Çok yaygın : Enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, sistit, deri enfeksiyonlarını içeren)
Yaygın olmayan : Ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, selülit, septik artrit, sepsis)
Seyrek : Tüberküloz, fırsatçı enfeksiyonlar (invazif fungal, protozoal, bakteriyel ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar dahil)

Neoplazm benign, malignan ve belirlenmemiş (kistler ve polipler dahil)

- Yaygın olmayan : Melanom dışı cilt kanserleri
Seyrek : Lenfoma, melanom
Bilinmiyor : Lösemi, Merkel hücreli karsinom

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

- Yaygın olmayan : Trombositopeni
Seyrek : Anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni
Çok Seyrek : Aplastik anemi

Başıklık sistem hastalıkları

Yaygın : Alerjik reaksiyonlar (Bkz.Deri ve subkutan doku hastalıkları) , otoantikör oluşumu
Seyrek : Ciddi alerjik/anafilaktik reaksiyonlar (anjiyoödem, bronkospazm dahil)
Bilinmiyor : Makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik vaskülit (anti-nötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) pozitif vaskülit dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek : Nöbet, multipl skleroz veya optik nörit ve transvers miyelit gibi lokalize demiyeline edici durumlar dahil SSS demiyelinizan olaylar

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Üveit

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : İntertisyel akciğer hastalığı (pulmoner fibrozis ve pnömonitis dahil)

Hepato-biliyer bozukluklar

Seyrek : Karaciğer enzimlerinde yükselme

Deri ve subkutan doku hastalıkları

Yaygın : Kaşıntı

Yaygın olmayan : Döküntü, ürtiker, anjiyoödem, psöriazise benzer döküntü, psöriazis (yeni veya alevlenme; daha çok el ayası ve ayak tabanında yeni başlayan ve püstüler tarzda dahil),

Seyrek : Kutanöz vaskülit (lökositoklastik vaskülit dahil), Stevens-Johnson sendromu, eritem multiform

Çok seyrek : Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek : Subakut deri lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, Lupus benzeri sendrom

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi durumları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (kanama, morarma, kaşıntı, eritem,ağrı, şişkinlik)

Yaygın : Ateş

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme

İlave bilgiler:

Klinik çalışmalarda bildirilen ciddi advers olaylar

Plasebo-kontrollü, aktif-kontrollü ve açık-etiketli ENBREL® çalışmalarındaki romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve plak psoriasis hastalarında bildirilen ciddi advers olaylar arasında kanser gelişimi (aşağıya bakınız), astım, enfeksiyonlar (aşağıya bakınız), kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, miyokard iskemisi, göğüste ağrı, senkop, serebral iskemi, hipertansiyon, hipotansiyon, kolesistit, pankreatit, gastrointestinal kanama, burist, konfüzyon, depresyon, dispne, anormal iyileşme, böbrek yetmezliği, böbrekte taş oluşumu, derin ven trombozu, pulmoner emboli, membranöz glomerulonefropati, polimiyozit, tromboflebit, karaciğer hasarı, lökopeni, parezi, parestezi, vertigo, alerjik alveolit, anjiyoödem, sklerit, kemik kırıkları, lenfadenopati, ülseratif kolit, barsak tıkanması, eozinofili, hematüri ve sarkoidoz yer almaktadır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Klinik çalışmalarda 6 yıl boyunca ENBREL® uygulanan 4,114 romatoid artritli hastadan 129'unda değişik formlarda yeni kanser gelişimi gözlenmiştir. Belirlenen oran ve vaka sayısı çalışılan popülasyon ile benzer düzeyde bulunmuştur.

30 aylık çift-kör ve açık etiketli yürütülen psöriazis çalışmalarında, ENBREL® ile tedavi edilen 2711 psöriazis hastasında 30 kanser gelişimi ve 43 melanom dışı deri kanseri rapor edilmiştir. ENBREL® ile tedavi edilen 240 psöriatik artrit hastasını içeren ve yaklaşık 2 yıl süren klinik çalışmalarda toplam 2 malignite vakası bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde değişik vücut bölgelerinde kanser gelişimi (örn. göğüs, akciğer, lenfoma) bildirimleri olmuştur.

Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis çalışmalarında ENBREL® ile tedavi edilen 7416 hastadan toplam 18'inde lenfoma rapor edilmiştir.

Wegener granülomatozu tedavisi gören hastalarda yapılan bir klinik çalışmada kanser gelişimi bildirimleri olmuştur (*Bknz. Bölüm 4.4*).

Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon

Romatizmal hastalığı olan ve ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonları insidansı, plaseboya kıyasla daha yüksektir (%36'ya karşılık % 9). Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genellikle ilk ay içerisinde ortaya çıkmıştır. Ortalama süre yaklaşık 3-5 gündür. ENBREL® tedavi gruplarındaki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğunda herhangi bir tedavi uygulanmamıştır ve tedavi uygulananların büyük kısmı, kortikosteroidler veya oral antihistaminler gibi topikal preparatlar almıştır. Ayrıca bazı hastalarda, en yakın zamanda enjeksiyon yapılan bölgede bir deri reaksiyonu ile birlikte daha önceki enjeksiyon bölgelerinde de enjeksiyon bölgesi reaksiyonu görünümünün eşzamanlı ortaya çıkması şeklinde bir enjeksiyon bölgesi hatırlama (recall) reaksiyonu görülmüştür. Bu reaksiyonlar geçicidir ve tedavinin sürdürülmesi durumunda tekrarlamamıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda psöriazis hastalarında, ilk 12 haftalık tedavi periyodunda plasebo kullanan hastalarda enjeksiyon bölgesinde reaksiyon görülme oranı %3,4 iken ENBREL® ile tedavi gören hastalarda yaklaşık %13,6'dır.

Ciddi Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü çalışmalarda, ciddi enfeksiyonların (öldürücü, yaşamı tehdit eden veya hospitalizasyon veya damar içi antibiyotik uygulaması gerektiren enfeksiyonlar) görülme sıklığında artış gözlenmemiştir. 48 ay süre ile ENBREL® tedavisi gören romatoid artritli hastaların % 6.3'ünde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmiştir. Bu enfeksiyonlar apseler (çeşitli bölgelerde), bakteriyemi, bronşit, bursit, selülit, kolesistit, ishal, divertikülit, endokardit (şüphelenilen), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bacak ülseri, ağız enfeksiyonları, osteomyelit, otitis, peritonit, pnömoni, piyelonefrit, sepsis, septik artrit, sinüzit, deri enfeksiyonu, deri ülseri, idrar yolu enfeksiyonu, vaskülit ve yara enfeksiyonlarını kapsamaktadır. Tek başına ENBREL® veya metotreksat veya ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaları içeren ve 2 yıl süren aktif kontrollü bir çalışmada ciddi enfeksiyonların oranının, tüm uygulama grupları arasında benzer olduğu gözlenmiştir. Fakat, bu çalışma metotreksat ile ENBREL® kombinasyonu uygulamasının enfeksiyonların oranında bir artışla ilişkisinin olabileceğini dışlamamıştır.

Pazarlama sonrası, ciddi ve fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir; bakteri, mikobakteri (tüberküloz dahil), virüsler ve funguslar patojenlerdir.

Kontrollü çalışmalarda romatoid artritli hastalarda bildirilen ciddi (fatal, hayati tehlike arz eden veya hastaneye yatma veya intravenöz antibiyotik gerektiren) ve ciddi olmayan enfeksiyon oranları, maruz kalma süresi ayarlandığında etanercept, metotreksat, metotreksat ile birlikte etanercept ve plasebo ile benzerdir. Üst solunum yolları enfeksiyonları en sık bildirilen ciddi olmayan

enfeksiyonlardır. Bilinen sepsisi olan hastalarda elde edilmiş klinik çalışma verileri, bu hastalarda etanercept tedavisinin mortaliteyi artırabileceğini ima etmektedir.

24 aya varan sürelerde yürütülen plasebo kontrollü psöriazis çalışmalarında, ENBREL® ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranlarında fark yoktur. Psoriatik artrit çalışmalarında, ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon oluşmamıştır. 15 aylık çift-kör ve açık yürütülen psöriazis çalışmalarında, ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar arasında sellülit, gastroenterit, pnömoni, safra kesesi iltihabı, osteomyelit ve apse, gastrit, apandisit, Streptokokkal fasiit, myozit, septik şok ve divertikülit'i içeren ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır.

İnvazif fungal, protozoal, bakteriyel (*Listeria* ve *Legionella* dahil) ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar, ENBREL® ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen bir veri havuzu setinde, ENBREL® alan 15,402 hastada fırsatçı enfeksiyonların toplam insidansı %0.09 bulunmuştur. Maruz kalmaya-uyarlanmış görülme oranı, her 100 hasta-yılı için 0.06 olay'dır. Pazarlama-sonrası deneyimlerde, dünyada görülen fırsatçı enfeksiyonlarla ilgili vaka raporlarının yaklaşık yarısı invazif fungal enfeksiyonlardır. En sık bildirilen fungal enfeksiyonlar *Pneumocystis* ve *Aspergillus*'tur. Fırsatçı enfeksiyon gelişen hastalardaki ölümlerin yarısından fazlası, invazif fungal enfeksiyonlara bağlıdır. Fatal sonuçlanan vaka bildirimlerinin çoğu, *Pneumocystis* pnömonisi, belirlenmemiş fungal enfeksiyonlar ve aspergillozis vakalarıdır.

Otoantikör Oluşumu

Erişkin hastalardan alınan serum örnekleri, değişik zaman noktalarında otoantikör testine tabi tutulmuştur. Antinükleer antikörler (ANA) için değerlendirilen romatoid artrit hastalarında, yeni pozitif ANA (ANA \geq 1:40) gelişen hasta yüzdesi, ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda (%11), plasebo alan hastalara kıyasla (%5) daha yüksektir. Yeni pozitif anti- çift-zincirli DNA antikörler gelişen hasta yüzdesi de radyoimmün tayin metodu (ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda %15'e karşılık plasebo alan hastalarda %4) ve *Crithidia luciliae* tayini ile (ENBREL® ile tedavi edilen hastalarda %3'e karşılık plasebo alan hastalarda sıfır) daha yüksek bulunmuştur. Antikardiolipin antikörler geliştiren hastaların oranı da, benzer şekilde, plasebo grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Etanercept'in uzun dönem kullanımının otoimmün hastalıkların gelişimine etkisi bilinmemektedir.

Pazarlama sonrasında, romatoid faktör pozitif olan romatoid artritli hastalar da dahil, bazı hastalarda lupus benzeri sendrom veya klinik görünüm ve biopsi sonucu subakut deri lupus veya diskoid lupusu ile uyumlu döküntülerle birlikte başka otoantikörlerin geliştiği nadir advers etkiler bildirilmiştir.

Pansitopeni ve aplastik anemi

Pansitopeni ve aplastik anemiye dair pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır ve bunlardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

İntersitisyel akciğer hastalığı

İntersitisyel akciğer hastalığına dair pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır ve bunlardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

Laboratuvar değerlendirmeleri

Klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak hastaların tıbben dikkatle takibi ve gözlenmesine ilaveten özel laboratuvar değerlendirmelerine ihtiyaç yoktur.

Eş zamanlı ENBREL® ve anakinra tedavisi

Erişkin hastalarda, ENBREL®'in anakinra ile eşzamanlı olarak uygulandığı çalışmalarda, tek başına ENBREL®'e kıyasla daha yüksek bir ciddi enfeksiyon oranı gözlemlenmiş ve hastaların %2'sinde (3/139) nötropeni gelişmiştir (mutlak nötrofil sayısı <1000/mm³). Nötropenik olan bir hastada, hospitalizasyonla düzelen selülit gelişmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Romatoid artritli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda doz-limitleyici toksisiteler saptanmamıştır. Romatoid artritli hastalarda değerlendirilen en yüksek doz seviyesi 32 mg/m² olarak intravenöz uygulanan yükleme dozunu takip eden, haftada iki kez 16 mg/m² (≈25 mg) subkutan olarak uygulanan dozdur. Bir romatoid artrit hastası yanlışlıkla kendine, 3 hafta boyunca haftada iki kez subkutan 62 mg ENBREL® uygulamış ve herhangi bir istenmeyen etkiyle karşılaşmamıştır. Etanercept'in antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Etanercept, rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş, insan tümör nekrotize edici faktör reseptör p75 (TNFR2/p75) ve insan IgG1-Fc proteininin birleştirilmesi ile elde edilen bir insan tümör nekrotize edici faktör reseptör p75 -Fc füzyon proteinidir.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekrotize edici faktör (TNF)
ATC kodu: L04AB01

Etki mekanizması:

Romatoid artrit ve ankilozan spondilitte eklem patolojisi ve psöriazis vulgaris'te deri patolojisi, büyük oranda TNF tarafından kontrol edilen pro-enflamatuar moleküller aracılığıyla düzenlenir. Etanercept etkisini, TNF'nin hücre yüzeyindeki TNFR'lere bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek, biyolojik aktivitelerini yok edip, TNF'e bağlı gelişen hücresel yanıtlarını önleyerek göstermektedir. Ayrıca etanercept, TNF'nin düzenlediği veya diğer moleküllerin (örneğin, sitokinler, adhezyon molekülleri veya proteinazlar) kontrol ettiği biyolojik yanıtları da değiştirebilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Tümör nekrotize edici faktör (TNF), romatoid artrite bağlı enflamasyonda dominant sitokin işlevini görür. Psoriatik artritli hastaların sinovyalarda ve psoriatik plaklarında da TNF miktarları yükselir. Ankilozan spondilitli hastaların sinovyal dokularında ve serumlarında da TNF miktarları yükselir.

Psöriazis plaklarında, psoriatik lezyon görülmeyen derideki seviyelerle kıyaslandığında T-hücreleri de dahil enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu, psoriatik lezyonlarda TNF seviyelerinin yükselmesine sebep olur. ENBREL® TNF'in kompetitif inhibitörü olarak hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını engeller ve biyolojik aktivitesini önler.

TNF ve lenfotoksin iki ayrı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanan pro-enflamatuar sitokinlerdir : 55 kilodalton (p55) ve 75 kilodalton (p75) tümör nekrotize edici faktör reseptörleri (TNFR). İki TNFR de, doğal olarak membrana bağlı ve çözünen formdadır. TNF ve lenfotoksinlerin biyolojik aktiviteleri hücre yüzeyindeki TNFR'lere çapraz biçimde bağlanmaları esasına dayanır. Etanercept gibi çözülen dimerik reseptörler, monomerik reseptörlere kıyasla TNF'ye daha yüksek bir afinite gösterirler ve kendi hücre reseptörlerine bağlanan TNF'nin çok daha güçlü kompetitif inhibitörleridir. Bunlara ilaveten, dimerik reseptör yapısında immunoglobulinlerin Fc bölgesinin füzyon yapıları olarak kullanılması, etanercept'in serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

Bu bölüm bir poliartiküler tip juvenil idiyopatik artrit ve romatoid artritli erişkinlerde yapılan dört randomize kontrollü çalışmanın verilerini göstermektedir.

Poliartiküler tip juvenil idiyopatik artritli olan pediatrik hastalar

ENBREL®'in güvenlilik ve etkinliği, çeşitli juvenil idiyopatik artrit tipleri halinde ortaya çıkan poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan 69 çocuk üzerinde yürütülen iki-dönemli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya, metotreksata dirençli olan veya tolere edemeyen, orta şiddette-şiddetli aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan 4-17 yaş arasındaki hastalar alınmıştır; hastalarda tek bir nonsteroid anti-inflamatuar ilaç ve/veya prednizon (<0.2 mg/kg/gün veya maksimum 10 mg) sabit bir dozu korunmuştur. Birinci dönemde, tüm hastalara haftada iki kez subkutan 0.4 mg/kg (her dozda maksimum 25 mg) ENBREL® uygulanmıştır. İkinci dönemde, 90. günde bir klinik yanıt alınan hastalar, 4 ay süreyle ENBREL® tedavisine devam etmek veya plasebo almak üzere randomize edilmiş ve hastalığın alevlenmesi açısından değerlendirilmiştir. Yanıtlar, JRA Düzeltme Tanımı kullanılarak ölçülmüş ve şu şekilde tanımlanmıştır: aktif eklem sayısı, hareket kısıtlılığı, hekim/ebeveyn global değerlendirmesi, fonksiyonel değerlendirme ve eritrosit sedimentasyon hızı'nı (ESR) içeren altı temel JRA kriterinden en az üçünde \geq %30 düzelme ve bu altı kriterden en fazla birinde \geq %30 kötüleşme. Hastalığın alevlenmesi, altı temel JRA kriterinden en az üçünde \geq %30 kötüleşme ve altı JRA temel kriterinden en çok birinde \geq %30 iyileşme ile birlikte minimum iki aktif eklem şeklinde tanımlanmıştır.

Çalışmanın birinci döneminde, 69 hastanın 51'inde (%74) klinik yanıt görülmüş ve bu hastalar çalışmanın ikinci dönemine alınmıştır. İkinci dönemde, ENBREL® almaya devam eden 25 hastanın 6'sında (%24), plasebo alan 26 hastanın 20'sinde (%77) hastalıkta alevlenme görülmüştür (p=0.007). İkinci dönemin başlangıcından itibaren alevlenmeye kadar geçen süre, ENBREL® alan hastalarda \geq 116 gün, plasebo alan hastalarda ise 28 gündür. 90. günde klinik yanıt görülen ve çalışmanın ikinci dönemine alınan hastalardan, ENBREL®'e devam edenlerden bazıları, üçüncü aydan 7 aya kadar düzelmeye devam ederken, plasebo alanlarda düzelme görülmemiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında, ENBREL® tedavisine başlandıktan sonra 3 ay içinde yanıt vermeyen hastalarda ENBREL® tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi ya da ENBREL®'in metotreksat'la kombinasyonunun değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

ENBREL®'e karşı antikor gelişimi

Etanercept ile tedavi gören bazı deneklerin serumlarında etanercepte karşı antikorların geliştiği belirlenmiştir. Bu antikorların hepsi nötralize edici olmayan (non-nötralize) özellikte ve genellikle geçici süreli olmuştur. Antikor gelişimi ve klinik cevap veya advers olaylar arasında ilişki görülmemiştir.

12 aya kadar süren klinik denemelerde etanerceptin onaylanmış dozları ile tedavi gören deneklerde, anti-etanercept antikorların kümülatif oranları romatoid artritli deneklerin yaklaşık %6'sında, psöriatik artritli deneklerin %7.5'inde, ankilozan spondilitli deneklerin %2.0'sinde, psöriazisli deneklerin %7'sinde ve juvenil idiyopatik artritli deneklerin %3'ünde vardı.

Uzun süreli çalışmalarda (3.5 yıla kadar), etanercepte karşı gelişmiş antikorları olan kişilerin oranında beklenildiği üzere zamanla artış görülmüştür. Fakat, antikorların geçici süreli olmalarından dolayı her bir değerlendirme noktasında belirlenen antikorların tipik olarak romatoid artritli ve psöriazisli deneklerde %7'den daha az olduğu gözlenmiştir.

96 hafta süreyle, haftada 2 kere 50 mg dozunda ilaç alan hastalarla yapılan uzun süreli bir psöriazis çalışmasında her bir değerlendirme noktasında gözlenen antikorların görülme sıklığının yaklaşık %9'a kadar olduğu gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Etanercept, subkutan (s.c) enjeksiyonundan sonra yavaş absorbe olur, tek dozda 48 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 76'dır.

Dağılım:

Haftada iki defa alınan dozda beklenen sabit konsantrasyonları tek doz alımında gözlenenden iki kat fazla olur. 25' mg lık tek doz ENBREL, sağlıklı gönüllülere s.c. olarak uygulandığında, ortalama maksimum serum konsantrasyonları 1.65 ± 0.66 µg/ml ve eğri altındaki alan da 235 ± 96.6 µg.saat/ml olarak saptanmıştır.

Eliminasyon:

Etanercept vücuttan yavaş yavaş itrah edilir. Yarılanma ömrü, yaklaşık 70 saattir. Romatoid artritli hastalarda klerens hızı 0.066 litre/saat olup bu değer klerens hızı 0.11 litre/saat olan sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis hastalarında ENBREL®'in farmakokinetik özellikleri benzerdir. Kararlı durumda ortalama serum konsantrasyon profillerinin, haftada bir kere 50 mg ENBREL® uygulanan ve haftada iki kere 25 mg ENBREL® uygulanan romatoid artrit hastalarında karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür [sırasıyla, C_{max} (2.4 mg/l ve 2.6 mg/l), C_{min} (1.2 mg/l ve 1.4 mg/l) ve kısmi AUC (297 mgh/l ve 316 mgh/l)]. Hastalara ve gönüllülere radyoaktif işaretli etanercept uygulandığında idrardan radyoaktivitenin itrah olduğu saptanmasına rağmen akut böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde etanercept dozunda bir birikme olduğu saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde özel bir doz ayarı yapılmasına gerek yoktur. Farmakokinetik açıdan kadın ve erkek arasında bir fark yoktur.

Metotreksat etanercept'in farmakokinetiğini etkilemez. ENBREL®'in metotreksat'ın insandaki farmakokinetiğine ve güvenilirliğine etki edip etmediği henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Etanercept metabolizmasını inceleyen raporlanmış farmakokinetik çalışmalar bulunmamaktadır. Etanercept'in TNF'e bağlandıktan sonra bileşiğin, aminoasit geri döngüsü veya safra ve idrar yolu eliminasyonu ile olmak üzere peptid ve amino asit yolu ile metabolize olduğu düşünülmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doz oransallığı değerlendirilmemiştir, ancak doz aralığı boyunca klerenste belirgin doyunluk bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Poliartiküler tip juvenil idiyopatik artriti olan pediatrik hastalar

ENBREL® ile yürütülen bir poliartiküler juvenil idiyopatik artrit çalışmasında, 69 hastaya (4-17 yaş arası) 3 ay süreyle haftada iki kez 0.4 mg ENBREL® /kg uygulanmıştır. Serum konsantrasyon profilleri, erişkin romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer bulunmuştur. En küçük yaş grubundaki çocuklarda (4 yaş) klerens, daha büyük çocuklara (12 yaş) ve erişkinlere kıyasla azalmıştır. Doz simülasyonu, daha büyük çocuklarda (10-17 yaş arası) serum düzeylerinin erişkinlere yakın olacağını, buna karşılık küçük çocuklarda önemli ölçüde daha düşük düzeyler görüleceğini düşündürmektedir.

Yetişkinler

Etanercept, subkutan (s.c) enjeksiyonundan sonra yavaş absorbe olur, tek dozda 48 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 76 dır. Haftada iki defa alınan dozda beklenen sabit konsantrasyonları tek doz alımında gözlenenden iki kat fazla olur. 25' mg lik tek doz ENBREL[®], sağlıklı gönüllülere s.c. olarak uygulandığında, ortalama maksimum serum konsantrasyonları 1.65 ± 0.66 µg/ml ve eğri altındaki alan da 235 ± 96.6 µg.saat/ml olarak saptanmıştır.

Etanercept vücuttan yavaş yavaş itrah edilir. Yarılanma ömrü, yaklaşık 80 saattir.. Romatoid artritli hastalarda klerens hızı 0.066 litre/saat olup bu değer klerens hızı 0.11 litre/saat olan sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psoriasis hastalarında ENBREL[®]'in farmakokinetik özellikleri benzerdir. Kararlı durumda ortalama serum konsantrasyon profillerinin, haftada bir kere 50 mg ENBREL[®] uygulanan ve haftada iki kere 25 mg ENBREL[®] uygulanan romatoid artrit hastalarında karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür [sırasıyla, C_{max} (2.4 mg/l ve 2.6 mg/l), C_{min} (1.2 mg/l ve 1.4 mg/l) ve kısmi AUC (297 mgh/l ve 316 mgh/l)]. Hastalara ve gönüllülere radyoaktif işaretli etanercept uygulandığında idrardan radyoaktivitenin itrah olduğu saptanmasına rağmen akut böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde etanercept dozunda bir birikme olduğu saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde özel bir doz ayarı yapılmasına gerek yoktur. Farmakokinetik açıdan kadın ve erkek arasında bir fark yoktur.

Metotreksat etanercept'in farmakokinetiğini etkilemez. ENBREL[®]'in metotreksat'ın insandaki farmakokinetiğine ve güvenilirliğine etki edip etmediği henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

ENBREL[®] ile yapılan toksikolojik çalışmalarda, doz- limitleyici veya hedef organ toksisitesi saptanmamıştır. ENBREL[®], *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçlarına göre genotoksik değildir. Kemirgenlerde nötralize edici antikörlerin gelişmesi nedeni ile karsinojenite çalışmaları ile standart doğurganlık ve postnatal toksisite değerlendirmeleri yapılamamıştır.

2000 mg/kg tek subkutan veya 1000 mg/kg tek intravenöz dozu takiben fare ve sıçanlarda ENBREL[®] letalite ve dikkate değer toksisite belirtileri indüklememiştir. Cynomolgus maymunlarına haftada iki kez, birbirini takip eden 4 veya 26 hafta, insanlarda önerilen doz olan 25 mg'dan 27 kattan daha fazla AUC-temelli serum konsantrasyonları veren dozda (15 mg/kg) subkutan ENBREL[®] uygulaması doz- limitleyici veya hedef organ toksisitesi göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E 421)

Sukroz

Trometamol

Tromethamine HCl (pH ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

% 0,9'luk benzil alkol

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından bu ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılarak alınmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

ENBREL[®]'in raf ömrü 2-8⁰ C saklama koşullarında 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

ENBREL® 2 - 8⁰C 'de (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

İlaç hazırlandıktan sonra, kullanıma hazır haldeki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin, 2 -8⁰ C'de 14 gün süreyle korunduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, ilaç hazırlandıktan sonra, 2 -8⁰ C'de 14 gün süreyle saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum mühürlü, ‘flip-off’ plastik kapaklı ve plastik tıpalı Tip I berrak 4 ml cam flakon.

ENBREL® 4 flakonluk ambalajlarda, 4 adet önceden doldurulmuş 1ml bakteriyostatik enjeksiyonluk su içeren şırınga, 8 adet boş plastik şırınga, 20 adet iğne ve 24 adet alkollü ped ile birlikte sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

ENBREL® 25 mg, 1 ml bakteriyostatik enjeksiyonluk su ile rekonstitue edilerek subkutan uygulanır. Enjeksiyon için hazırlanan çözelti, berrak, renksiz-açık sarı renkte, tanecik ve uçuşan partiküller içermemelidir. Flakonda beyaz bir köpük kalabilir – bu normaldir. ENBREL® flakonundaki bütün toz 10 dakika içinde çözülmez ise, çözülmeyen flakon kullanılmamalı, bir başka doz paketi ile yeniden başlanmalıdır.

Her ENBREL® 25 mg/ml flakonu, aynı hastaya maksimum 2 dozda uygulanacak şekilde kullanılmalıdır. ENBREL® çözeltinin hazırlanması, uygulanması ve hazırlanmış olan ENBREL® flakonunun tekrar-kullanımı ile ilgili ayrıntılı talimatlar, Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.

Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy/İstanbul

Tel: 0212 310 70 00

Fax: 0212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

129/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ