Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/enbrel-pen-50-mg-enjektor-coz-icin-kullanima-ha
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AB01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENBREL® Pen 50 mg Enjeksiyonluk Çözelti İçin Kullanıma Hazır Kalem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etanercept.....50 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz.....10 mg/ml
Sodyum klorür..... .5.8 mg/ml
Sodyum fosfat monobazik dihidrat……2.9 mg/ml
Sodyum fosfat dibazik dihidrat……. 1.2 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak - hafif opalesan, renksiz veya soluk sarı renktedir. Küçük yarı saydam veya beyaz protein partikülleri içerebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ENBREL® yetişkinlerde metotreksat dahil (kontrendike değil ise), hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yeterli cevap alınamayan durumlarda tek başına veya metotreksat ile birlikte aktif romatoid artrit kontrolünde kullanılır.

ENBREL® önceden metotreksat ile tedavi edilmemiş yetişkinlerde ciddi, aktif ve ilerleyen romatoid artrit kontrolünde kullanılır.

Romatoid artrit hastalarında, tek başına veya metotreksat ile birlikte ENBREL® kullanımında X-ışınları ile ölçüm sonuçları hastalık ile ilgili yapısal zararın ilerlemesinin yavaşladığını göstermiştir.

ENBREL® yetişkinlerde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yeterli cevap alınamayan durumlarda aktif ve ilerleyen psöriatik artrit tedavisi için kullanılır. ENBREL®'in psöriatik artritli hastalarda fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği ve hastalığın poliartiküler simetrik alt tipinde radyolojik hasarın ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir.

ENBREL® erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınamayan ağır aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.

ENBREL® yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta şiddette veya şiddetli psöriazis vulgaris tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
ENBREL® tedavisi romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit veya psöriazis tanı ve tedavisinde uzman bir doktor tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler (18 yaş ve üstü)
Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde haftada 50 mg optimal terapötik cevap sağlar; ENBREL® haftada bir defa (50 mg subkutan enjeksiyon veya eşzamanlı olarak iki 25 mg subkutan enjeksiyon) veya iki defa (3 - 4 gün arayla 25 mg subkutan enjeksiyon) uygulanabilir.

Psöriazis tedavisinde önerilen doz haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg'dır. Alternatif olarak, 12 hafta süreyle haftada iki defa 50 mg uygulanabilir ve ardından haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg ile devam edilebilir. ENBREL® tedavisine, remisyon elde edilene kadar maksimum 24 hafta devam edilmelidir. Yetişkin hastalar doktorunun değerlendirmesine ve bireysel hasta ihtiyaçlarına göre aralıklı veya sürekli olarak tedavi edilebilir. 12 haftalık tedaviye cevap vermeyen olgularda tedaviye devam edilmemelidir. Bazı erişkin hastalarda 24 haftadan daha uzun süreli devamlı tedavi verilmesi uygun olabilir. ENBREL® ile tekrar tedavinin gerektiği durumda, yukarıda belirtilen tedavi süresi tavsiyesine uyulmalıdır. Doz, haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg olmak üzere devam edilir.

Uygulama şekli:
Kalem kapağı 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 her enjeksiyonda değiştirilmelidir. Her yeni enjeksiyon, bir önceki enjeksiyondan en az 3 cm uzakta olmalıdır. Derinin hassas, çürük, kırmızı veya sert olan bölgelerine enjeksiyon YAPILMAMALIDIR.

Enjeksiyon öncesi, Enbrel tek kullanımlık kullanıma hazır kalemın oda sıcaklığına erişmesi için yaklaşık olarak 15-30 dakika beklenmelidir. Bu bekleme sırasında iğne kapağı çıkarılmamalıdır. Kullanıma hazır kalemin üzerindeki pencereden solüsyonun berrak, renksiz veya soluk sarı renkte olduğu ve görünür partikül içermediği gözlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Geçerli değildir

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):
Doz ayarlamasına gerek yoktur. Pozoloji ve uygulama 18-64 yaş yetişkinlere önerilen ile aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

İlacın etken maddesine veya içindeki diğer maddelere aşırı hassasiyet ile sepsis veya sepsis riskinin bulunduğu durumlarda kullanılmamalıdır. Aktif tüberküloz, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu bulunan hastalarda ENBREL® tedavisine başlanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir.

Enfeksiyonlar

Hastalar, etanerceptin 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 enfeksiyonların da dahil olduğu 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 hatırda 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.

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.

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
Kullanıma hazır kalemin iğne kapağı lateks (kuru doğal lastik) içerir. Bilinen veya muhtemel lateks alerjisi söz konusu olan kişiler tarafından temas edilmesi ya da bu kişilere Enbrel uygulanması alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

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 artriti bulunan ve ENBREL® ile tedavi gören 49 yetişkin hastayı içeren bir çalışmada, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, immunglobulin seviyesinin baskılanması veya effektör 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 hastalarınkinden 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 psöriazis 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 aşılarına etkili B-hücre bağışıklık 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 bağışıklama takvimine uygun olarak tüm aşıların tamamlanması önerilmektedir.

Otoantikor oluşumları
ENBREL® ile tedavi, otoimmun 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 kullanımı durdurulmalıdır.

Nörolojik Olaylar
Mültipl 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 hastlarda 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.

Özel Popülasyonlar
Geriyatrik Popülasyon (≥65 yaş)
Faz III romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmaları kapsamında Enbrel kullanan 65 yaş ve üstü hastalar daha genç hastalar ile kıyaslandığında advers olaylar, ciddi advers olaylar ve ciddi enfeksiyonlarda farklılık yoktur. Ancak, yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmeli ve enfeksiyon oluşumuna özel dikkat gösterilmelidir

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

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
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ENBREL® tedavisi sırasında hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. *(bknz. Bölüm 5.3)*

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi
Hamile kadınlarda ENBREL® ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle hamile kadınlarda ENBREL® kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Etanercept'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, etanercept'in sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ENBREL® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ENBREL® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Fare ve tavşanlar üzerinde yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında etanercept'e bağlı fetüste veya yeni doğan farede herhangi bir zarar görülmemiştir.
Etanercept'in doğum öncesi ve doğum sonrası toksisite, fertilite üzerindeki etkileri ve genel üreme performansı ile ilgili preklinik çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanımına etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon

Kontrollü klinik çalışmalarda, plasebo kullanan hastalar ile kıyaslandığında etanercept kullanan romatizma hastalarında enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (eritem ve/veya kaşıntı, ağrı ve şişme) daha fazla görülmüştür. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonların sıklığı ilk aylarda daha çoktur ve zaman içinde azalır. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar görülen bazı hastalarda, daha önceden enjeksiyona

bağlı reaksiyon hikayesi vardır. Pazarlama sonrası deneyimlerde, enjeksiyon bölgesinde kanama ve çürümeler bildirilmiştir.
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, osteomiyelit, 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.

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, osteomiyelit ve apse, gastrit, apandisit, Streptokokkal fasiit, myozit, septik şok ve divertikülit'i içeren ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır.

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.

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 yarıdan fazlası, invazif fungal enfeksiyonlara bağlıdır. Fatal sonuçlanan vaka bildirimlerinin çoğu, *Pneumocystis* pnömonisi, belirlenmemiş fungal enfeksiyonlar ve aspergillozis vakalarıdır *(bkz., Bölüm 4.4*).

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, psoriatik 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*).

Otoantikor Oluşumu
Kontrollü çalışmalarda, yeni pozitif antinükleer antikorlar (ANA ≥ 1:40), yeni pozitif anti-DNA antikorlar ve yeni antikardiolipin antikorlar geliştiren hastaların yüzdesi 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 otoantikorların geliştiği nadir advers etkiler bildirilmiştir.

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

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

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

Diğer istenmeyen etkiler
Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda psöriazis hastaları arasında ciddi advers olayların sıklığı, ENBREL® ile tedavi edilen 1341 hastada %1.4, plasebo verilen 766 hastada %1.4'dür. Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır.

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 : Melanom
Bilinmiyor : Merkel hücreli karsinom

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
Yaygın olmayan : Trombositopeni
Seyrek : Anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni
Çok Seyrek : Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın : Alerjik reaksiyonlar (Bkz. Deri ve subkutan doku hastalıkları); otoantikor oluşumu
Seyrek : Ciddi alerjik/anafilaktik reaksiyonlar (anjiyoödem, bronkospazm dahil)
Bilinmiyor : Makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik vaskülit (anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (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, otoimmün hepatit

Deri ve subkutan doku hastalıkları
Yaygın : Kaşıntı
Yaygın olmayan : Döküntü, ürtiker, anjioödem, psöriazise benzer döküntü, psöriazis (yeni veya alevlenme; daha çok el ayası ve ayak tabanında yeni başlayan ve püstüler tarzdakiler dahil), melanom dışı deri kanserleri
Seyrek : Kutanöz vaskulit (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

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalardaki advers etkiler genelikle sıklık ve tip olarak yetişkin hastalarda görülenler ile benzerdir.
Etanercept kullanan juvenil kronik artritli hastalarda, kontrollü klinik çalışmalarda, plasebo kullanan hastalara kıyasla daha yüksek oranda enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (eritem ve/veya kaşınma, ağrı ve şişme) görülmüştür.
Etanercept kullanan pediyatrik hastalarda en sık görülen advers olay, plaseboya benzer bir görülme sıklığında oluşan enfeksiyon idi. Juvenil kronik artritli hastalarda rapor edilen enfeksiyon tipleri genellikle hafif ve ayaktan tedavi gören pediatrik populasyonda sıklıkla gözlenen enfeksiyonlar ile benzerdi.
Klinik çalışmalarda, etanercept ile tedavi gören juvenil kronik artritli hastalarda aseptik menenjiti çağrıştıran belirti ve semptomlarla iki varicella enfeksiyonu bildirilmiştir.
Ciddi yan etkiler, sekeller olmaksızın iyileşen aseptik menenjit belirti ve semptomları olan varisella, apandisit, gastroenterit, depresyon/kişilik bozuklukları, kutanöz ülser, özefajit/gastrit, A grubu streptokokkal septik şok, Tip I diabetes mellitus ve yumuşak doku ile ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarını kapsamaktadır.

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Etanercept'in insanlarda maksimum tolere edilir dozu belirlenmemiştir.Bir endotoksemi çalışmasında sağlıklı gönüllülere 60 mg/m^2 doza kadar tek intravenöz uygulama yapılmış, doz-limitleyici toksisite kanıtı saptanmamıştır.
Romatoid artritli hastalarda değerlendirilen en yüksek doz seviyesi 32 mg/m^2 olarak intravenöz uygulanan yükleme dozunu takip eden, haftada iki kez 16 mg/m^2 (≈25 mg) subkutan olarak uygulanan dozdur.
Romatoid artritli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda doz-limitleyici toksisiteler saptanmamıştır.
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 nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa)
ATC kodu: L04AB01

Etki mekanizması:
Romatoid artritte 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. Psöriatik artritli hastaların sinovyalarında ve psöriatik plaklarında da TNF miktarları yükselir. Ankilozan spondilitli hastaların sinovyal dokularında ve serumlarında da TNF miktarları yükselir.

Psöriazis plaklarında, psöriatik lezyon görülmeyen derideki seviyelerle kıyaslandığında T-hücreleri de dahil enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu, psöriatik 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 yapılar olarak kullanılması, etanercept'in serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

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 etanerseptin 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), etanersepte 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.

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.

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Doz oransallığı değerlendirilmemiştir, ancak doz aralığı boyunca klerenste belirgin doygunluk bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:
Etanercept'in klerens ve serum konsantrasyonları açısından 65 – 87 yaş grubu ile 65 yaşın altındaki hastalar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ENBREL® ile yapılan toksikolojik çalışmalarda, doz- limitleyici veya hedef organ toksisitesi saptanmamıştır. ENBREL® *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçlarına göre genototoksik değildir. Kemirgenlerde nötralize edici antikorların 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

Sukroz
Sodyum klorür
L-arjinin hidroklorür
Sodyum fosfat monobazik dihidrat

Sodyum fosfat dibazik dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, bu ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

ENBREL®'in raf ömrü, 2-8 ^{0}C saklama koşullarında 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

ENBREL® 2-8^{0} C 'de (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Kalemleri ışıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ENBREL® Pen 50 mg kullanıma hazır şırınga içerir. Kalem şeffaf cam (Tip I cam) şırınga, paslanmaz çelik 27 gauge iğne, kauçuk (kuru doğal lastik) iğne kapağı ve plastik pompadan oluşmaktadır. ENBREL® 2, 4 veya 12 kullanıma hazır kalem içeren ambalajlarda ve 4, 8 veya 24 adet alkol pedi ile birlikte sunulur.

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

Enjeksiyon öncesi, tek kullanımlık ENBREL® kullanıma hazır kalemin oda sıcaklığına ulaşması için yaklaşık 15-30 dakika beklenmelidir. Bu sırada iğne kapağı çıkartılmamalıdır.
Kalemin içindeki çözelti saydam kontrol penceresinden incelenmelidir. Çözelti berrak, renksiz veya soluk sarı renkte olmalı ve partikül içermemelidir. Aksi takdirde çözelti kullanmamalıdır.

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

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

129/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.02.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ