

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENBREL® 25 mg enjeksiyonluk çözelti için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etanersept..... 25 mg

Etanersept rekombinant 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.

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....40 mg/mL

Sukroz.....10 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz ve enjeksiyonluk çözelti için çözücü

Flakon içerisinde yer alan toz beyaz renkte olup, çözücü berrak ve renksiz bir çözüldür.

Enjeksiyon için hazırlanan çözelti, berrak ve renksiz ila hafif sarı veya soluk kahverengi renkte olmalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

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 metotreksata karşı intolerans olduğunda veya metotreksat ile devam eden tedavinin uygun olmadığı durumda monoterapi olarak uygulanabilir.

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.

Juvenil idiyopatik artrit (JIA)

ENBREL;

- Metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 2 yaş ve üzeri

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile elektronik ortamda onaylanmıştır. Elektronik imza adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

Plak psöriazis

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. Bazı erişkin hastalarda 24 haftadan daha uzun süreli devamlı tedavi verilmesi uygun olabilir (bkz. bölüm 5.1). 12 haftalık tedaviye cevap vermeyen olgularda tedaviye devam edilmemelidir. ENBREL ile tekrar tedavinin gerektiği durumda, aynı tedavi süresi tavsiyesine uyulmalıdır. Doz, haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg olmak üzere devam edilir.

Uygulama şekli:

Her ENBREL 25 mg flakon uygulamadan önce 1 mL enjeksiyonluk su içinde eritilmelidir.

ENBREL, üst bacak, karın (göbek deliği etrafındaki 5cm'lik alan hariç) veya üst kolun dış kısmına subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Hasta kendi başına enjeksiyonunu uygulayacak ise üst kolun dış kısmı önerilmez. 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda doz hastanın vücut ağırlığına ve hastalığa bağlıdır. 62,5 kg'dan az ağırlığa sahip hastalar ENBREL 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz'u mg/kg bazında doğru dozda kullanmalıdırlar. 62,5 kg ve üzeri ağırlıkta hastalar belirli dozda ENBREL MYCLIC 50 mg/ml S.C. enjeksiyonluk çözelti için kullanıma hazır kalem veya ENBREL 25 mg S.C. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör kullanabilirler.

JİA:

Önerilen doz haftada iki kez, dozlar arasında 3-4 gün bırakarak 0,4 mg/kg (her doz için maksimum 25 mg'a kadar) veya haftada bir kez 0,8 mg/kg (her doz için maksimum 50 mg'a kadar) olacak şekilde, subkutan enjeksiyon ile uygulanır.

4 ay sonrasında tedaviye cevap alınamayan hastalarda, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

2 ile 3 yaş arasındaki çocuklarda klinik ilaç geliştirme programı çerçevesinde klinik araştırma yapılmamıştır. Ancak bir hasta kayıt kütüğünden elde edilen kısıtlı güvenlilik verileri, 2 ile 3 yaş arasındaki çocuklarda güvenlilik profilinin haftada bir kez subkutan uygulanan 0,8 mg/kg alan yetişkinler ve 4 yaşından büyük çocuklarda görülen ile benzer olduğunu göstermektedir.

ENBREL'in 2 yaşından küçük çocuklarda aktif JİA tedavisinde kullanımı bulunmamaktadır.

Pediyatrik plak psöriazis (6 yaş ve üzeri)

Önerilen doz 24 haftaya kadar haftada bir kez olmak üzere 0,8 mg/kg'dır (tek dozda maksimum 50 mg). 12 haftanın sonunda tedaviye hiç yanıt alınmazsa tedavi kesilmelidir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ehys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli Elektronik İmza ile aydınlatılmış Dokümanı de-ülama Kodu: UZFAA03NRR08303NEM0EYAK1UZW36

Doz, haftada 1 kez olmak üzere 0,8 mg/kg olmalıdır (tek dozda maksimum 50 mg).

6 yaşından küçük plak psöriyazis hastalarında ENBREL kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

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.

Ciddi enfeksiyonlar

Hastalar, etanerseptin ortalama eliminasyon yarı ömrünün 70 saat olduğu da dikkate alınarak (7 ila 300 saat aralığında) ENBREL ile tedaviden önce, tedavi sırasında ve sonrasında enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir.

ENBREL kullanımı ile birlikte ciddi enfeksiyonlar, sepsis, tüberküloz, invazif fungal enfeksiyonlar, listeriyoz ve lejyonellozun da dahil olduğu fırsatçı enfeksiyonlar görüldüğü rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bu enfeksiyonlar bakteri, mikobakteri, mantar, virüs ve parazit'e (protozoa dahil) bağlıdır. 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 ENBREL uygulaması durdurulmalıdır. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda ENBREL'in güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar ile, ilerlemiş ya da kontrol edilemeyen diyabet gibi hastanın enfeksiyonlara direncini azaltan durumlarda ENBREL 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 her hasta aktif ya da inaktif (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 medikal geçmişi içermektedir. Tüm hastalara tüberkülin deri testi ve göğüs radyografisi gibi uygun tarama testleri uygulanmalıdır. Özellikle şiddetli hastalığı olan veya immünitesi 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 tedavisine başlanılması için ENBREL tedavisine başlamadan önce anti-tüberküloz tedavisine başlanması gerekmektedir. Bu durumda,

ENBREL tedavisinin uygulanmasıyla 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 reaktivasyonu

Önceden hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş ve beraberinde ENBREL'i de içeren TNF-antagonistleri alan hastalarda hepatit B reaktivasyonu rapor edilmiştir. Bu raporlar; anti-HBc pozitif fakat HBsAg negatif olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu raporlarını da içerir. ENBREL ile tedaviye başlanmadan önce hastalar HBV enfeksiyonu için test edilmelidir. HBV enfeksiyon testi pozitif olan hastalar için hepatit B tedavisinde uzmanlaşmış bir hekime danışılması önerilir. Daha önceden HBV ile enfekte olmuş hastalara ENBREL uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar tedavi boyunca ve tedavinin sonlandırılmasını takip eden birkaç hafta boyunca aktif HBV enfeksiyonunun belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. HBV ile enfekte olmuş hastaların TNF antagonist tedavisi ile bağıntılı olarak antiviral tedavi ile tedavi edilmesine dair yeterli veriler bulunmamaktadır. HBV enfeksiyonu geliştiren hastalarda ENBREL sonlandırılmalı ve uygun destekleyici tedavi ile birlikte etkin antiviral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatit C'nin kötüleşmesi

ENBREL alan hastalarda hepatit C kötüleşmesi bildirimleri yapılmıştır. Hepatit C hikayesi olan hastalarda ENBREL dikkatli kullanılmalıdır.

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 (bkz. bölüm 4.5)

Alerjik reaksiyonlar

Çözücü şırıngasının iğne kılıfı 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.

ENBREL 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 ENBREL kullanımına derhal son verilmeli ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

İmmünosupresyon

TNF'nin inflamasyona aracılık etmesi ve hücresel bağışıklık sistemini düzenlemesi nedeniyle, ENBREL 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, immünglobulin seviyesinin baskılanması veya efektör hücre popülasyonunun sayısında değişiklik olduğuna dair bulgular

İki jüvenil 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 immunoglobulini ile profilaktik tedavi yapılması düşünülmelidir.

İmmüno-supresyon altında olan hastalarda ENBREL'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Malig niteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Solid ve hematopoietik malig niteler (cilt kanserleri hariç)

Pazarlama sonrası dönemde ENBREL kullanımı ile gelişen çeşitli malig niteler görüldüğüne (meme ve akciğer kanseri ve lenfomayı içeren) dair bildirimler alınmıştır (bkz. bölüm 4.8).

TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, TNF antagonisti alan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, TNF antagonisti alan hasta grubunda daha fazla lenfoma vakası gözlenmiştir. Ancak, lenfoma oluşumu ender olarak görülmüştür ve plasebo hastalarının takip periyodu TNF-antagonisti tedavisi uygulanan hastalarinkinden 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 arka plan riskinin artması risk tahminini zorlaştırmaktadır. Güncel bilgiye göre TNF antagonisti ile tedavi gören hastalarda lenfoma, lösemi veya diğer malig nite oluşumu muhtemel riski göz ardı edilemez. Malig nite öyküsü olan hastalarda TNF antagonisti ile tedavi başlanması ya da malig nite gelişen hastalarda tedaviye devam edilmesi değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

ENBREL kullanan 60 yaş üzerindeki hastalarda, periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde ENBREL'in de dahil olduğu TNF-antagonistleri ile tedavi (tedaviye başlama≤18) edilen çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına kadar) arasında bazıları ölümcül olabilen malig niteler (özellikle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma) bildirilmiştir. Yaklaşık olarak olguların yarısı lenfomalardır. Diğer vakalar çok çeşitli türde malig niteleri temsil etmekte ve tipik olarak immüno-supresyon ile ilişkili nadir malig niteleri içermektedir. TNF-antagonisti ile tedavi edilen çocuklarda ve adölesanlarda malig nitelerin gelişme riski dışlanamaz.

TNF blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Cilt kanserleri

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

Klinik çalışmalarının kontrollü bölümlerine ait sonuçların birleştirilmesiyle, özellikle psöriazis hastalarında olmak üzere ENBREL kolunda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla melanom dışı cilt kanseri vakası gözlemlenmiştir.

Aşılar

Bu belge 30/10/2017 tarihinde elektronik imza ile değiştirilmiştir. Bu belgeyi değiştiren kişiye ait elektronik imza adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın de ğerleme kodu : IZ1ARQ3NRRG8BQ3NRM0EYakLUZWS6

Çocukların ENBREL ile birlikte kullanılabilirliği ENBREL kullanan hastalarda sonuçları ile aşılama sonucu enfeksiyonun ikinci netimi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Psöriatik artritli erişkin hastalarda çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, 184 hasta, ayrıca 4. haftada

multivalent bir pnömokokal polisakkarit aşısı almıştır. Bu çalışmada ENBREL kullanan psöriatik artrit hastalarının çoğunluğu, polisakkarit pnömokok aşılara etkili B-hücre bağışıklık yanıtı verebilmektedir, fakat toplam antikör titreleri oldukça düşüktür ve ENBREL kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında az sayıda hastada antikör düzeyinde iki kat artış görülmüştür. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Otoantikör oluşumları

ENBREL ile tedavi, otoimmün antikörlerin oluşmasına neden olabilir (bkz. bölüm 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

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

Geçmişinde kan diskrazisi bulguları olup ENBREL tedavisi görmekte olan hastalara dikkat edilmelidir. ENBREL kullanmakta olan tüm hastalar ve aileler/hasta bakıcılar 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 ENBREL kullanımı durdurulmalıdır.

Nörolojik olaylar

ENBREL ile tedavi gören hastalarda nadir olarak SSS'de demiyelinizan hastalıklar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İlave olarak nadir olarak periferik demiyelinizan polinöropatiler (Guillain-Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati dahil) rapor edilmiştir. Mültipl skleroz hastalarında ENBREL tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamasına rağmen, bu hastalarda diğer TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmalar hastalığın aktivitesinde artış göstermiştir. Önceden varolan veya yeni ortaya çıkmış demiyelinizan SSS hastalığı bulunan veya bu tür riskleri olan hastalara ENBREL 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 güvenlilik sonuçları dışında bir sonuca rastlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada metotreksat ile ENBREL kombinasyonunun güvenlilik 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 güvenliliği 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 (bkz. bölüm 5.2) dayanarak doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur. Bu hastalardaki klinik deneyim sınırlıdır.

Konjestif kalp yetmezliği (Konjestif kardiyak yetmezlik)

Hekimler konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ENBREL kullanırken dikkatli olmalıdır. ENBREL kullanmakta olup belirlenebilmiş presipite eden faktörlerin olduğu veya olmadığı hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair raporlar bildirilmiştir. Önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların da içeren az sayıda (~%0,1) yeni konjestif kalp yetmezliği vakaları da bildirilmiştir. Bu hastalardan bazıları 50 yaşın altındadır. Konjestif kalp

yetmezliğinde ENBREL kullanımının değerlendirildiği iki büyük klinik çalışmadan birinin verileri, etkililik eksikliğinden dolayı durdurulmuştur. Kesin olmamasına rağmen bu çalışmalardan birindeki veriler ENBREL grubundaki hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesine doğru bir eğilim olduğu ihtimalini düşündürmüştür.

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

Medyan olarak 25 ay süren standart tedaviye (siklofosamid 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 gösterilmemiştir. ENBREL kullanan grupta değişik tipte nonkutanöz tümörlere, standart tedavi uygulanan hastalara oranla daha çok rastlanmıştır. ENBREL'in Wegener granülomatozu tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemi

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

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriatrik Popülasyon

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.

Pediyatrik popülasyon

Aşılar

ENBREL tedavisine başlamadan önce, mümkün olduğu oranda pediyatrik hastaların geçerli lokal bağışıklama takvimine uygun olarak tüm aşılırların tamamlanması önerilmektedir (bkz. Aşılırlar).

Jüvenil İdiyopatik Artrit (JİA) hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve üveit ENBREL ile tedavi edilen JİA hastalarında İBH ve üveit bildirimleri olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

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 daha yüksek bir orana sahip olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca, geçmişinde metotreksat alan, ENBREL ve anakinra ile tedavi gören yetişkin hastalarda yapılan çift körlü plasebo-kontrollü bir çalışmada, kombinasyon tedavisinde hastalarda ENBREL ile tedavi gören hastalara göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon (%7) ve nöropeni geliştiği

gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). 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 (bkz bölüm 4.4).

ENBREL ve sulfasalazin tedavisinin birlikte uygulanması

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

Etkileşime girmediği ilaçlar

Klinik denemelerde, ENBREL ile birlikte glukokortikoidler, salisilatlar (sulfasalazin dışında), non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), analjezikler ve metotreksat kullanıldığında herhangi bir etkileşim rapor edilmemiştir. Aşılama ile ilgili tavsiyeler için bölüm 4.4'e bakınız.

Metotreksat, digoksin veya 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 ve tedavi bırakıldıktan sonraki üç hafta süreyle hamile kalmamaları için uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayı göz önünde bulundurmalarıdır.

Gebelik dönemi

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. (bkz. bölüm 5.3)

Sıçan ve tavşanlarda yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında etanerseptle bağlı olarak fetuste veya neonatal sıçanlarda zarar oluştuğuna dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. İki gözlemsel kohort çalışmasında, etanerseptin gebelik üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İlk trimesterde etanerseptle maruz kalan gebeliklerle (n=370) etanerseptle veya diğer TNF antagonistlerine maruz kalmayan gebeliklerin (n=164) karşılaştırıldığı bir gözlemsel çalışmada majör doğum kusurları daha yüksek oranda gözlenmiştir [düzeltilmiş olasılık oranı 2,4, %95 güven aralığı (GA): 1-5,5]. Majör doğum kusurlarının çeşitleri genel popülasyonda en sık rapor edilenlerle uyumludur ve herhangi bir spesifik anomali paterni tanımlanmamıştır. Spontan abortus, ölü doğum veya minör malformasyon sıklığında bir değişiklik gözlenmemiştir. Birden fazla ülkenin dahil olduğu başka bir gözlemsel

Bu belge 3070 Sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-tck-ebys> adresinde elektronik olarak imzalı olarak kullanılabilir. (11-3-2017) İZLA-QANRECE311NR-SOFVELHZZW

karşılaştırıldığında majör doğum defekti riski gözlenmemiştir. [Ülke, maternal hastalık, doğum

sayısı, anne yaşı ve gebeliğin başlarında sigara kullanımı için ayarlama yapıldıktan sonra olasılık oranı (OO)=1,22, %95 (GA): 0,79-1,9; ayarlanmış OO=0,96, %95 GA:0,58-1,6]. Bu çalışma aynı zamanda gebelikte etanersept maruz kalan kadınların doğan bebeklerinde minör doğum kusurları, erken doğum, ölü doğum veya yaşamın ilk yılında enfeksiyon riskinde artış olmadığını göstermiştir. ENBREL gebelik süresince sadece açıkça ihtiyaç olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Etanersept plasentayı geçmektedir ve hamileliği sırasında ENBREL ile tedavi edilmiş kadın hastaların doğurduğu bebeklerin serumunda tespit edilmiştir. Bu durumun klinik etkisi bilinmemektedir; ancak bebekler enfeksiyon riski taşıyabilir. Annenin son ENBREL dozundan sonraki 16 hafta boyunca bebeklere canlı aşıların uygulanması genel olarak önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Etanerseptin subkutan uygulamanın ardından insan sütüne geçtiği bildirilmiştir. Emziren sıçanlarda subkutan uygulamayı takiben, Etanersept süte geçmiştir ve yavruların serumlarında tayin edilmiştir. Diğer tıbbi ürünlerle benzer olarak immünglobulinler insan sütüne geçebilir.

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

Etanersept'in doğum öncesi ve doğum sonrası toksisite, fertilite üzerindeki etkileri ve genel üreme performansı ile ilgili prelinik çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENBREL'in araç ve makine kullanımına etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak raporlanan yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, şişme, kaşınma, kızarıklık ve enjeksiyon bölgesinde kanama gibi), enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, idrar yolu ve cilt enfeksiyonları gibi), alerjik reaksiyonlar, otoantikor oluşumu, kaşınma ve ateştir.

ENBREL kullanımı ile birlikte ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. ENBREL gibi TNF-antagonistleri bağışıklık sistemini etkiler ve kullanımları vücudun enfeksiyon ve kansere karşı savunmasını etkileyebilir. Ciddi enfeksiyonlar ENBREL kullanan 100 hastada 1'den azını etkiler. Raporlar ölümcül ve hayat tehdit edici enfeksiyonları ve sepsisi içermektedir. ENBREL kullanımı ile birlikte meme, akciğer, cilt ve lenf bezleri kanseri (lenfoma) dahil çeşitli maligniteler bildirilmiştir.

Çeşitli hematolojik, nörolojik ve otoimmün reaksiyonları da bildirilmiştir. Bunlar seyrek olarak bildirilen pansitopeni ve çok seyrek olarak bildirilen aplastik anemiyi içermektedir. ENBREL kullanımı ile seyrek olarak merkezi demiyelinizan olaylar, çok seyrek olarak periferik demiyelinizan olaylar gözlenmiştir. Seyrek olarak lupus, lupus ilişkili olaylar ve vaskülit bildirilmiştir.

Diğer istenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, yapılan klinik çalışma ve pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır.

Bu belge 03/07/2013 tarihinde elektronik imza ile kontrol edilmiştir. Kontrol için dokümanın doküman kodu : 1Z1AxQ3NRRG83Q3NRM0EYak1UZW56 adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aşı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRRG83Q3NRM0EYak1UZW56

seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın	: Enfeksiyon (üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, sistit, deri enfeksiyonlarını içeren)*
Yaygın olmayan	: Ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, selülit, bakteriyel artrit, sepsis ve parazitik enfeksiyonları içeren)*
Seyrek	: Tüberküloz, fırsatçı enfeksiyonlar (Legionella, fungal, protozoal, bakteriyel, atipik mikobakteriyel ve viral invazif enfeksiyonları içeren)*
Bilinmiyor	: Listeria, Hepatit B reaktivasyonu

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan	: Melanom dışı cilt kanserleri * (bkz. bölüm 4.4)
Seyrek	: Lenfoma, lösemi, malign melanom (bkz. bölüm 4.4)
Bilinmiyor	: Merkel hücreli karsinom (bkz. bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan	: Trombositopeni, anemi, lökopeni, nötropeni
Seyrek	: Pansitopeni*.
Çok Seyrek	: Aplastik anemi*
Bilinmiyor	: Histiositoz hematofajik (makrofaj aktivasyon sendromu)*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın	: Alerjik reaksiyonlar (bkz. deri ve deri altı doku hastalıkları), otoantikor oluşumu*
Yaygın olmayan	: Vaskülit [anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülit içeren]
Seyrek	: Ciddi alerjik/anafaktik reaksiyonlar (anjioödem, bronkospazmı içeren), sarkoidoz
Bilinmiyor	: Dermatomiyozit semptomlarının kötüleşmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek	: Multipl skleroz veya optik nörit ve transvers miyelit gibi lokalize demiyelinizan durumlar dahil SSS demiyelinizan olaylar (bkz. bölüm 4.4), Guillain-Barré sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati dahil periferik demiyelinizan olaylar (bkz. bölüm 4.4), nöbet
--------	---

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan	: Üveit, sklerit
----------------	------------------

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan	: Konjestif kalp yetmezliğin kötüleşmesi (bkz. bölüm 4.4)
Seyrek	: Yeni başlangıçlı konjestif kalp yetmezlik (bkz. bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek	: İntertisyel akciğer hastalığı (pulmoner fibrozis ve pnömonitisi içeren)*
--------	--

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
----------------	-----------------------------------

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan	: Karaciğer enzimlerinde yükselme
Seyrek	: Otoimmün hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	: Kaşıntı, döküntü
Yaygın olmayan	: Ürtiker, anjioödem, psöriazise benzer döküntü, psöriazis (yeni veya alevlenme; daha çok el ayası ve ayak tabanında yeni başlayan ve püstüler tarzdakileri içeren)
Seyrek	: Steven- Johnson sendromu, kutanöz vaskulit (aşırı duyarlılık vaskülitini içeren), eritema multiforme, likenoid reaksiyonları
Çok seyrek	: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek	: Kutanöz lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus eritematozus, lupus benzeri sendrom
--------	---

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

*Aşağıdaki seçilmiş yan etkilerin açıklamalarına bakınız.

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Klinik çalışmalarda 6 yıl boyunca ENBREL uygulanan 4.114 romatoid artritli hastadan 129 çeşitli yeni malignite gözlenmiştir; bu gruba 2 yıllık aktif kontrollü çalışma sürecinde metotreksatla birlikte ENBREL ile tedavi edilen 231 hasta da dahildir. Bu klinik çalışmalarda gözlenen oran ve insidanslar; üzerinde çalışılan popülasyondan beklenen sonuçlar ile benzer düzeyde bulunmuştur. ENBREL ile tedavi edilen 240 psöriatik artrit hastasını içeren ve yaklaşık 2 yıl süren klinik çalışmalarda toplam 2 malignite vakası bildirilmiştir. 2 yıldan daha uzun bir süre içinde 351 ankilozan spondilit hastası ile yapılan klinik çalışmalarda, ENBREL tedavisi gören hastalarda 6 malignite raporlanmıştır. 2,5 yıla kadar süren çift-kör ve açık etiketli yürütülen psöriazis çalışmalarında, ENBREL ile tedavi edilen 2.711 psöriazis hastasında 30 kanser gelişimi ve 43 melanom dışı deri kanseri rapor edilmiştir.

Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis çalışmalarında ENBREL ile tedavi edilen 7.416 hastadan toplam 18'inde lenfoma rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası süreçte de farklı malignitelerin raporları (meme ve akciğer karsinomu ve lenfoma dahil) alınmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon

Plasebo kullanan hastalar ile kıyaslandığında ENBREL kullanan romatizma hastalarında enjeksiyon bölgesinde reaksiyon daha fazla oranda (%36 vs. %9) görülmüştür. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genellikle ilk ayda ortaya çıkmıştır. Ortalama süre yaklaşık 3 ila 5 gündür. ENBREL tedavisi gören grupta enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu için hiçbir tedavi uygulanmamıştır ve tedavi uygulanan hastaların çoğu kortikosteroid ya da oral antihistaminik gibi topikal ilaçlar 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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

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 (ölümcül, 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, otit, 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 haftaya varan sürelerde yürütülen plasebo kontrollü plak psöriazis çalışmalarında, ENBREL ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranlarında fark yoktur. ENBREL ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar arasında sellülit, gastroenterit, pnömoni, safra kesesi iltihabı, osteomyelit, gastrit, apandisit, *Streptokokkal* fasiit, myozit, septik şok, divertikülit ve apseyi içeren ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır. Çift kör ve açık etiketli psöriatik artrit çalışmalarında, 1 hastada ciddi bir enfeksiyon raporlanmıştır (zatürre).

ENBREL kullanımı sırasında ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar raporlanmıştır; raporlanan patojenler arasında bakteriler, mikobakteriler(tüberküloz dahil), virüsler ve mantar yer alır. Bunların bazıları, romatoid artritlerine ek olarak altta yatan koşulları (diyabet, konjestif kalp yetmezliği, aktif ya da kronik enfeksiyon hikayesi gibi) taşıyan hastalarda ENBREL tedavisinin uygulanmaya başlanmasından sonraki birkaç hafta içinde meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.4). ENBREL tedavisi bilinen sepsisi olan hastalarda ölüm oranını arttırabilir.

İnvazif fungal, parazitik (protozoal dahil), viral (herpes zoster dahil), 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 *Kandida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ve *Histoplazma*'dır. 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).

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 %8'e karşılık plasebo alan hastalarda %5) daha yüksektir. Antinükleer antikörler gelişen hastaların oranı da, benzer şekilde, plasebo grubuna kıyasla yüksek

Bu belge ENBREL ile ilgili olarak plasebo alan hastalarda sınırlıdır. Dilekanyıtı/ok bulgularını gösterir. Antikör adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doküman kodu : IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

bulunmuştur. ENBREL'in uzun dönem kullanımının otoimmün hastalıkların gelişimine etkisi bilinmemektedir.

Romatoid faktör pozitif olan romatoid artritli hastalar da dahil, bazı hastalarda lupus benzeri sendrom veya klinik görünüm ve biyopsi 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 bazısı ölümle sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

İntersitisyel akciğer hastalığı

Etanersept tüm endikasyonlarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarda, eş zamanlı metotreksat kullanımı olmadan etanersept alan hastalarda interstisyel akciğer hastalığının sıklığı (insidans oranı) %0,06 olmuştur (seyrek sıklıkta). Etanersept ile metotreksatın birlikte uygulamasına izin veren kontrollü klinik çalışmalarda, interstisyel akciğer hastalığının sıklığı (insidans oranı) %0,47 olmuştur (yaygın olmayan sıklıkta). İntersitisyel akciğer hastalığına dair (pnömoni ve pulmoner fibrozis dahil) pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır ve bunlardan bazısı ölümle sonuçlanmıştır.

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 <1.000/mm³). Nötropenik olan bir hastada, hospitalizasyonla düzelen selülit gelişmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Karaciğer enzimlerinde yükselme

Etanerseptin tüm endikasyonlarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarının çift kör periyodlarında beraberinde metotreksat olmadan tek başına etanersept alan hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme görülme sıklığı (insidans oranı) %0,54 olmuştur (yaygın olmayan sıklık). Etanersept ile metotreksatın birlikte uygulamasına izin veren kontrollü klinik çalışmaların çift kör periyodlarında karaciğer enzimlerinde yükselme görülme sıklığı (insidans oranı) %4,18 olmuştur (yaygın sıklıkta).

Otoimmün hepatit

Etanerseptin tüm endikasyonlarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarda, eş zamanlı metotreksat kullanımı olmadan etanersept alan hastalarda otoimmün hepatit sıklığı (insidans oranı) %0,02 olmuştur (seyrek sıklıkta). Etanersept ile metotreksatın birlikte uygulanmasına izin veren kontrollü klinik çalışmalarda otoimmün hepatit görülme sıklığı (insidans oranı) %0,24 olmuştur (yaygın olmayan sıklıkta).

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil idiyopatik artritli olan pediyatrik hastalarda istenmeyen etkiler

Jüvenil idiyopatik artritli olan pediyatrik hastalarda görülen advers etkiler genellikle sıklık ve tip olarak yetişkin hastalarda görülenler ile benzerdir. Yetişkinlerle kıyaslandığında görülen farklılıklar ve diğer özel durumlar aşağıdaki paragraflarda tartışılmaktadır.

Klinik çalışmalarda 2 yaşından 18 yaşına kadar jüvenil kronik artritli hastalarda görülen enfeksiyon tipleri genellikle hafif ila orta şiddetteydi ve ayakta tedavi gören pediyatrik popülasyonda sıklıkla gözlenen enfeksiyonlar ile benzerdir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aşısı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1A x Q3NRRG83Q3NRM0EYak1UZW56

Rapor edilen ciddi yan etkiler, sekeller olmaksızın iyileşen aseptik menenjit belirtir ve semptomları olan varisella (bkz bölüm 4.4), 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.

JİA olan 4-17 yaşlar arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, 69 çocuktan 43'ünde (%62) ENBREL aldıkları 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. JİA hastalarındaki advers olayların türleri ve oranları, romatoid artriti olan erişkin hastalarda ENBREL'le yürütülen çalışmalarda görülenlere benzerdir ve çoğunluğu hafif şiddettedir. Birçok advers olay, 3 ay süreyle ENBREL alan 69 JİA 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 olay / hasta yılı), karın ağrısı (%19, 0,74 olay / hasta yılı) ve kusma (%13, 0,74 olay / hasta yılı) olmuştur.

JİA hastalarında yapılan klinik çalışmalarda 4 makrofaj aktivasyon sendrom vakası rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası kaynaklardan, ENBREL ile tedavi edilen JİA hastalarında İBH (inflamatuvar bağırsak hastalığı) ve üveit bildirimleri olmuştur. Bu bulgular çok az sayıda hastada ilacın kesilmesi ile kaybolmuş ve tekrar verilmesi ile yeniden ortaya çıkmıştır (positive rechallenge).

Plak psöriazisi olan pediyatrik hastalarda istenmeyen etkiler

4 ile 17 yaşları arasında 211 pediyatrik plak psöriazis hastasında yapılan 48 hafta süreli bir çalışmada raporlanan yan etkiler yetişkin plak psöriazis hastaları için daha önce yapılan çalışmalarda görülenler ile benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Romatoid artritli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda doz-limitleyici toksisiteler saptanmamıştır. Değerlendirilen en yüksek doz seviyesi 32 mg/m² olarak intravenöz uygulanan yükleme dozunu takip eden, haftada iki kez 16 mg/m² subkutan olarak uygulanan dozdur. Bir romatoid artrit hastası yanlılıkla kendine, 3 hafta boyunca haftada iki kez subkutan 62 mg ENBREL uygulamış ve herhangi bir istenmeyen etkiyle karşılaşmamıştır.

ENBREL'in bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosüpresan, Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-Alfa) İnhibitörleri
ATC kodu: L04AB01

Etki mekanizması:

Romatoid artrit ve ankilozan spondilite eklem patolojisi ve psöriazis vulgariste deri patolojisi, büyük oranda TNF tarafından kontrol edilen pro-inflamatuvar moleküller aracılığıyla düzenlenir. Etanersept etkisini, TNF'nin hücre yüzeyindeki TNFR'lere bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek, biyolojik aktivitelerini yok edip , TNF'e bağlı gelişen hücresel yanıtları önleyerek kontrol edilmektedir. Ayrıca etanersept, TNF'in düzenlediği veya diğer moleküllerin (örneğin, sitokiner, adezyon molekülleri veya proteinazlar) kontrol ettiği biyolojik yanıtları da değiştirebilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Tümör nekrotize edici faktör (TNF), romatoid artritte bağlı inflamasyonda dominant sitokin işlevini görür. TNF düzeylerindeki yükselme, psöriatik artritli hastaların sinovyalarında ve psöriatik plaklarında, ankilozan spondilitli hastaların sinovyal dokularında ve serumlarında da bulunmuştur.

Psöriazis plaklarında, psöriatik lezyon görülmeyen derideki seviyelerle kıyaslandığında T-hücreleri de dahil inflamatuvar 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-inflamatuvar 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 lenfotoksin çoğunlukla homotrimer yapıda bulunurlar ve biyolojik aktiviteleri hücre yüzeyindeki TNFR'lere çapraz bağlanmalarına bağlıdır. Etanersept gibi çözülen dimerik reseptörler, monomerik reseptörlere kıyasla TNF'ye daha yüksek bir afinite gösterirler ve TNF'nin kendi hücresele reseptörlerine bağlanmasının oldukça güçlü yarışmalı inhibitörleridir. Bunlara ilaveten, dimerik reseptör yapısında immunoglobulinlerin Fc bölgesinin füzyon yapıları olarak kullanılması, etanersept'in serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

Bu bölümde; romatoid artritli olan yetişkinlerdeki dört randomize kontrollü çalışmanın, psöriatik artritli olan yetişkinlerdeki bir çalışmanın, ankilozan spondilitli olan yetişkinlerdeki bir çalışmanın, non-radyografik aksiyel spondiloartritli olan yetişkinlerdeki bir çalışmanın, plak psöriazisi olan yetişkinlerdeki dört çalışmanın, juvenil idiyopatik artrit ile ilgili üç çalışmanın ve plak psöriazisi olan pediatrik hastalardaki bir çalışmanın verileri sunulmaktadır.

Romatoid artritli yetişkin hastalar

ENBREL'in etkililiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, en az bir ancak en fazla dört hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçla (DMARD'lar) tedavisi başarısız olmuş aktif romatoid artritli olan 234 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. 6 ardışık ay boyunca haftada iki kez subkutan olarak 10 mg veya 25 mg ENBREL veya plasebo uygulanmıştır. Bu kontrollü çalışmanın bulguları, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) yanıt kriterleri kullanılarak romatoid artritteki yüzde iyileşme olarak ifade edilmiştir.

ENBREL ile tedavi edilen hastalarda 3. ve 6. ayda ACR 20 ve 50 yanıtları, plasebo uygulanan hastalardan daha yüksek olmuştur (ACR 20: 3. ve 6. ayda sırasıyla ENBREL %62 ve %59, plasebo %23 ve %11; ACR 50: 3. ve 6. ayda sırasıyla ENBREL %41 ve %40, plasebo %8 ve %5; ACR 20 ve ACR 50 yanıtları için tüm zaman noktalarında plaseboya karşı ENBREL p<0,01).

ENBREL alan olguların yaklaşık %15'i 3. ayda ve 6. ayda ACR 70 yanıtı elde ederken, bu oran plasebo kolunda %5'ten düşük olmuştur. ENBREL alan hastalarda klinik yanıtlar genellikle tedavi başlangıcından 1–2 hafta sonra görülür ve nerdeyse 3. ayda hep yanıt alınır. Doz yanıt orantısallığı görülmüştür; 10 mg ile sağlanan etkililik, plasebo ile 25 mg arasındadır. ENBREL, hem ACR kriterlerinde hem de sabah katılığı gibi ACR yanıt kriterlerine dahil edilmeyen diğer romatoid artrit hastalığı aktivite ölçümlerinde plasebodan anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur. Çalışma boyunca 3 ayda bir fonksiyon kaybı, aktiflik, ruhsal sağlık, genel sağlık durumu ve artritli ilişkili sağlık

Bu belge 2020 sayılı Elektronik Anlaşma Kanunu çerçevesinde elektronik olarak düzenlenmiş Doküman Etips (E-Tips) Türkiye genelinde elektronik adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ile ayrıdır. Dokümanın doğrulanma kodu: ILZ1AYQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

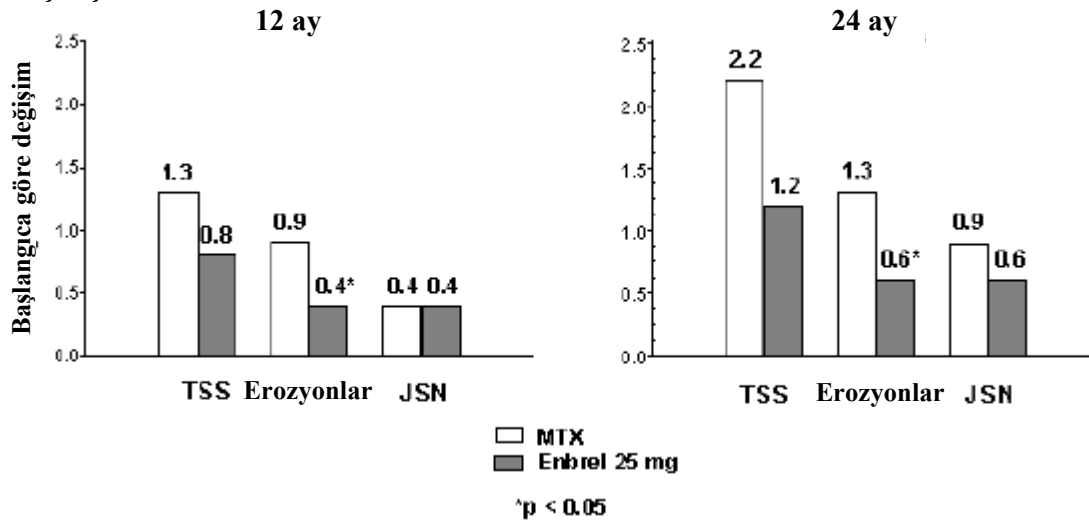
Kıyasla ENBREL alan hastalarda 3. ve 6. ayda tüm HAQ değerleri iyileşmiştir.

ENBREL'in sonlandırılması ardından artrit semptomları genellikle bir ay içinde geri dönmüştür. Açık etiketli çalışmaların sonuçları temelinde, 24 aya kadar tedaviye ara verilip ardından ENBREL tedavisine tekrar başlanması, tedaviye ara verilmeden ENBREL alan hastalarınkine benzer yanıtlarla sonuçlanmıştır. Açık etiketli uzatma çalışmalarında, hastalar ara vermeden ENBREL aldıklarında 10 yıla kadar devam eden sürekli yanıtlar görülmüştür.

Aktif romatoid artrit olan (hastalık süresi <3 yıl), daha önce hiç metotreksat tedavisi almamış 632 yetişkin hastada, primer sonlanım noktası olarak körleştirilmiş radyografik değerlendirmelerin kullanıldığı randomize, aktif kontrollü bir çalışmada ENBREL'in etkililiği metotreksat ile karşılaştırılmıştır. 24 aya kadar haftada iki kez subkutan (SC) yolla 10 mg veya 25 mg dozlarda ENBREL uygulanmıştır. Metotreksat dozları, çalışmanın ilk 8 haftasında 7,5 mg/haftadan 20 mg/haftaya arttırılmış ve 24 aya kadar devam etmiştir. ENBREL 25 mg ile 2 hafta içindeki etki başlangıcı dahil klinik iyileşme, önceki çalışmalarda görülene benzer olmuş ve 24 aya kadar devam etmiştir. Hastalar, başlangıçta 1,4 ila 1,5 HAQ skorları ile orta derecede engelli idi. ENBREL 25 mg tedavisi 12 ayda belirgin iyileşme sağlamış, hastaların yaklaşık %44'ü normal bir HAQ skoruna ulaşmıştır (0,5'ten düşük). Bu fayda çalışmanın 2. yılında devam etmiştir.

Bu çalışmada, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve bileşenleri erozyon skoru ve eklem aralığında daralma (JSN) olan Total Sharp Skoru (TSS)'nda değişiklik olarak ifade edilmiştir. El/bilek ve ayak radyografileri başlangıçta, 6., 12. ve 24. aylarda değerlendirilmiştir. 10 mg ENBREL dozu, 25 mg doza kıyasla yapısal hasar üzerinde tutarlı şekilde daha az etki göstermiştir. ENBREL 25 mg hem 12 hem de 24 ayda erozyon skorları açısından metotreksata göre anlamlı olarak üstün olmuştur. Metotreksat ve ENBREL 25 mg arasında TSS ve JSN'deki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.

Radyografik Progresyon: <3 Yıl Süreyle RA olan Hastalarda ENBREL ile Metotreksatın Karşılaştırılması



Başka bir aktif kontrollü, çift kör, randomize çalışmada; 6 ay ila 20 yıl süreyle (medyan 5 yıl) aktif romatoid aritri olan, metotreksat dışında en az 1 DMARD'a yeterli yanıt vermeyen 682 yetişkin hastada tek başına ENBREL (haftada iki kez 25 mg), tek başına metotreksat (haftada bir kez 7,5 ila 20 mg, medyan doz 20 mg) ve eş zamanlı başlanan ENBREL ile metotreksat kombinasyonunun klinik etkililik, güvenilirlik ve radyografik progresyona etkisi karşılaştırılmıştır.

Metotreksat ile kombinasyon halinde ENBREL tedavisi alan gruptaki hastalarda hem 24. hem de 52. haftalarda ACR 20, ACR 50, ACR 70 yanıtları ve DAS ile HAQ skorlarındaki iyileşme her bir monoterapi grubundaki hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (bilgiler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir). ENBREL monoterapisine ve metotreksat monoterapisine kıyasla metotreksatla kombinasyon halinde ENBREL için belirgin avantajlar 24 ay sonra da gözlenmiştir.

12 Ayda Klinik Etkililik Bulguları: 6 Ay ila 20 Yıl Süreyle RA Olan Hastalarda ENBREL, Metotreksat ve Metotreksatla Kombinasyon Halinde ENBREL'in Karşılaştırılması

Sonlanım noktası	Metotreksat (n = 228)	ENBREL (n = 223)	ENBREL + Metotreksat (n = 231)
ACR Yanıtları^a			
ACR 20	%58,8	%65,5	%74,5 ^{†,Φ}
ACR 50	%36,4	%43	%63,2 ^{†,Φ}
ACR 70	%16,7	%22	%39,8 ^{†,Φ}
DAS			
Başlangıç skoru ^b	5,5	5,7	5,5
52. Hafta skoru ^b	3	3	2,3 ^{†,Φ}
Remisyon ^c	%14	%18	%37 ^{†,Φ}
HAQ			
Başlangıç	1,7	1,7	1,8
52. Hafta	1,1	1	0,8 ^{†,Φ}

a: Çalışmada 12 ayı tamamlamayan hastalar yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

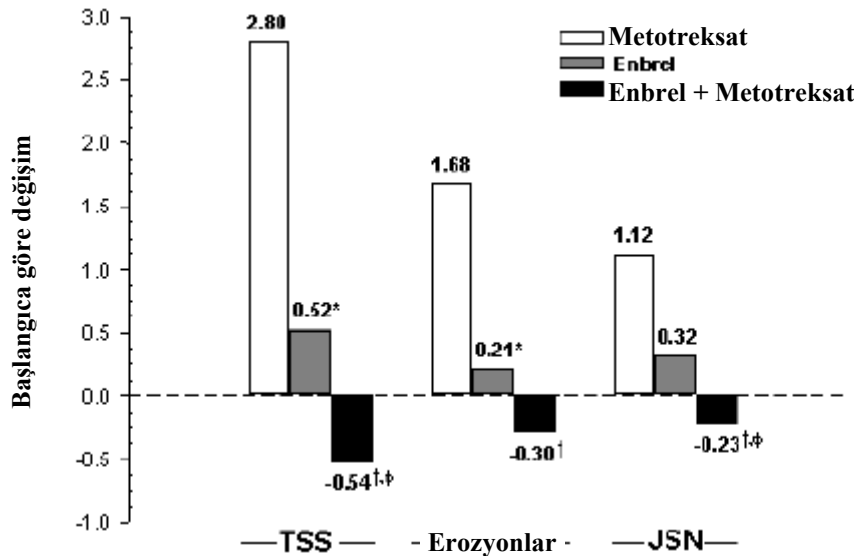
b: Hastalık Aktivite Skoru (DAS) için değerler ortalamadır.

c: Remisyon, DAS <1,6 olarak tanımlanmıştır.

İkili karşılaştırma p-değerleri: † = ENBREL + metotreksat ile metotreksat karşılaştırması için p<0,05 ve Φ = ENBREL + metotreksat ile ENBREL karşılaştırması için p<0,05.

12 aydaki radyografik progresyon metotreksat grubundakine göre ENBREL grubunda anlamlı şekilde daha az olmuş, kombinasyon ise radyografik progresyonu yavaşlatmada her iki monoterapiden anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (aşağıdaki şekle bakınız).

Radyografik Progresyon: 6 Ay ila 20 Yıl Süreyle RA Olan Hastalarda ENBREL , Metotreksat ve Metotreksatla Kombinasyon Halinde ENBREL'in Karşılaştırılması (12 Aylık Bulgular)



İkili karşılaştırma p-değerleri: * = ENBREL ile metotreksat karşılaştırması için p<0,05, † = ENBREL + metotreksat ile metotreksat karşılaştırması için p<0,05 ve Φ = ENBREL + metotreksat ile ENBREL karşılaştırması için p<0,05.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre hazırlanmış olup, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır. Bu belgeyi kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do...
<http://www.ticak.gov.tr/saglik-titck-ebys>
 adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do...
 fulama kodu : IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

ENBREL monoterapisine ve metotreksat monoterapisine kıyasla metotreksatla kombinasyon halinde ENBREL için anlamlı avantajlar 24 ay sonra da gözlenmiştir. Benzer şekilde, metotreksat monoterapisine kıyasla ENBREL monoterapisi için belirgin avantajlar 24 ay sonra da gözlenmiştir.

Herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılan tüm hastaların progresyon gösterdiği kabul edilen bir analizde, metotreksatla kombinasyon halinde ENBREL grubunda 24 ayda progresyon olmayan (TSS değişimi $\leq 0,5$) hastaların oranı, tek başına ENBREL ve tek başına metotreksat gruplarına kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %62, %50 ve %36; $p < 0,05$). Tek başına ENBREL ve tek başına metotreksat arasındaki fark da anlamlı olmuştur ($p < 0,05$). Çalışmada 24 aylık tedaviyi tamamlayıp progresyon görülmeyen hastaların oranları sırasıyla %78, %70 ve %61 bulunmuştur.

Aktif romatoid artritli 420 hasta ile gerçekleştirilen çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada haftada bir kez uygulanan ENBREL 50 mg'ın (iki adet 25 mg SC enjeksiyon) güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 53 hasta plasebo, 214 hasta haftada bir kez ENBREL 50 mg ve 153 hasta haftada iki kez ENBREL 25 mg almıştır. Her iki ENBREL tedavi rejiminin güvenlilik ve etkililik profilleri 8. haftada RA'nın belirti ve semptomları açısından benzer bulunmuştur; 16. hafta verisi her iki tedavi rejimi arasında benzerlik (non-inferiorite) göstermemiştir.

Psöriatik artritli yetişkin hastalar

ENBREL'in etkililiği psöriatik artrit olan 205 hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 18-70 yaşları arasındadır ve aktif psöriatik artrit (≥ 3 şişmiş eklem ve ≥ 3 hassas eklem) şu formlarından en az birine sahiptirler: (1) distal interfalangeal (DIP) tutulum; (2) poliartiküler artrit (romatoid nodül yokluğu ve psöriazis varlığı); (3) mutilan artrit; (4) asimetrik psöriatik artrit veya (5) spondilit benzeri ankiloz. Hastalarda ayrıca, çapı ≥ 2 cm hedef lezyon olarak nitelenen plak psöriazis bulunmaktaydı. Hastalar daha önce NSAİİ (%86), DMARD (%80) ve kortikosteroid (%24) tedavileri almıştır. Halihazırda metotreksat tedavisi alan hastalar (≥ 2 ay boyunca stabil) ≤ 25 mg/hafta sabit dozda metotreksat tedavisine devam edebildiler. 6 ay boyunca haftada iki defa SC olarak 25 mg ENBREL (romatoid artritli hastalardaki doz belirleme çalışmaları temelinde) ya da plasebo uygulanmıştır. Çift kör çalışma sonunda hastalar toplam 2 yıl süren açık etiketli uzatma çalışmasına girebilmiştir.

Klinik yanıtlar ACR 20, 50 ve 70 yanıtı elde eden hastaların yüzdesi ve Psöriatik Artrit Yanıt Kriterlerinde (PsARC) iyileşme olan hastaların oranı şeklinde ifade edilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Plasebo Kontrollü Bir Çalışmada Psöriatik Artriti Olan Hastaların Yanıtları		
	Hastaların Yüzdesi	
	Plasebo	ENBREL ^a
Psöriatik Artrit Yanıtı	n=104	n=101
ACR 20		
3 Ay	15	59 ^b
6 Ay	13	50 ^b
ACR 50		
3 Ay	4	38 ^b
6 Ay	4	37 ^b
ACR 70		
3 Ay	0	11 ^b
6 Ay		
PsARC		

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ttck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza başlığı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1Z1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

3 Ay	31	72 ^b
6 Ay	23	70 ^b
a: haftada iki kez 25 mg ENBREL SC		
b: p<0,001, ENBREL vs plasebo		
c: p<0,01, ENBREL vs plasebo		

ENBREL alan psöriatik artritli hastalar arasında, klinik yanıtlar ilk ziyaret zamanında (4 hafta) belirgin olmuş ve 6 ay tedavi boyunca korunmuştur. ENBREL, hastalık aktivitesinin tüm ölçümleri açısından plaseboya göre anlamlı şekilde daha iyi olmuş (p<0,001) ve yanıtlar eş zamanlı metotreksat tedavisi olsun veya olmasın, benzer bulunmuştur. Psöriatik artrit olan hastalarda yaşam kalitesi, HAQ fonksiyon kaybı indeksi kullanılarak tüm zaman noktalarında değerlendirilmiştir. Fonksiyon kaybı indeksi skoru, plaseboya göre, ENBREL ile tedavi uygulanan psöriatik artritli hastalarda tüm zaman noktalarında anlamlı şekilde daha fazla düzelmiştir (p<0,001).

Psöriatik artrit çalışmasında radyografik değişimler değerlendirilmiştir. Başlangıçta ve 6., 12. ve 24. ayda el ve bileklerin radyografileri alınmıştır. 12. aydaki modifiye TSS aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılan tüm hastaların progresyon gösterdiği kabul edilen bir analizde, ENBREL grubunda 12 ayda progresyon olmayan (TSS değişimi ≤0,5) hastaların oranı plasebo grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %73 ve %47; p≤0,001). ENBREL'in radyografik progresyon üzerindeki etkisi, ikinci yıl boyunca tedaviye devam eden hastalarda korunmuştur. Poliartiküler simetrik eklem tutulumu olan hastalarda periferik eklem hasarında yavaşlama gözlenmiştir.

Toplam Sharp Skorunda Başlangıca Göre Ortalama (SE) Yıllık Değişim		
	Plasebo	Etanersept
Süre	(n=104)	(n=101)
12 Ay	1 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standart hata		
a: p=0,0001		

ENBREL tedavisi, çift kör dönem boyunca fiziksel fonksiyonda iyileşme sağlamış ve bu yarar 2 yıla kadar süren uzun dönem tedavi boyunca korunmuştur.

Ankilozan spondilit benzeri ve mutilan tip artrit psöriatik artropatili olan hastalarda, az sayıda hastanın incelenmesi nedeniyle ENBREL'in etkililiği konusunda kanıtlar yetersizdir.

Psöriatik artritli hastalarda haftada bir 50 mg doz kullanılan bir çalışma yapılmamıştır. Bu hasta popülasyonunda haftada bir doz için etkililik kanıtı, ankilozan spondilit olan hastalarda yapılan çalışmaların verilerine dayanmaktadır.

Ankilozan spondilitli yetişkin hastalar

ENBREL'in etkililiği haftada iki kez 25 mg ENBREL ile plasebonun karşılaştırıldığı 3 randomize, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 401 hasta yer almış, bu hastaların 203'ü ENBREL ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmalardan en büyüğünde (n=277) 18-70 yaşlarında aktif ankilozan spondiliti olan hastalar değerlendirilmiştir. Aktif AS; ortalama sabah katılığı süresi ve şiddeti için görsel analog ölçeği (VAS) skorunun ≥30 olması ile birlikte aşağıdaki 3 parametreden en az ikisi için VAS skorlarının ≥30 olması şeklinde tanımlanmıştır: hasta global değerlendirmesi, gece ve toplam sırt ağrısı için ortalama VAS skorları ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksinde (BASFI) 10 sorunun ortalaması. DMARD, NSAİİ veya kortikosteroid alan hastalar bu ilaçlara stabil dozlarda devam edebilmiştir. Omurgası tamamıyla ankiloze olmuş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 138 hastaya 6 ay boyunca haftada iki kez subkütan olarak 25 mg ENBREL (romatoid artrit olan hastalarda doz belirleme çalışmaları temelinde) veya plasebo uygulanmıştır.

Etkililiğin primer ölçütü (ASAS 20), 4 ASAS kriterinin (hasta global değerlendirmesi, sırt ağrısı, BASFI ve inflamasyon) en az 3'ünde \geq %20 iyileşme olması ve diğer kriterde kötüleşme olmamasıdır. ASAS 50 ve 70 yanıtlarında da sırasıyla %50 ve %70 iyileşme olması şeklinde aynı kriterler kullanılmıştır.

Plaseboya kıyasla, ENBREL ile tedavi ASAS 20, ASAS 50 ve ASAS 70'te, tedavi başlangıcını izleyen 2 hafta kadar erken dönemde iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Plasebo Kontrollü Bir Çalışmada Ankilozan Spondiliti Olan Hastaların Yanıtları		
	Hastaların Yüzdesi	
Ankilozan Spondilit Yanıtı	Plasebo N=139	ENBREL N=138
ASAS 20		
2 hafta	22	46 ^a
3 ay	27	60 ^a
6 ay	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hafta	7	24 ^a
3 ay	13	45 ^a
6 ay	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hafta	2	12 ^b
3 ay	7	29 ^b
6 ay	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, ENBREL vs plasebo		
b: $p = 0,002$, ENBREL vs plasebo		

ENBREL alan ankilozan spondilitli hastalar arasında, klinik yanıtlar ilk vizit zamanında (2 hafta) belirgin olmuş ve tedavinin 6 ayı boyunca korunmuştur. Yanıtlar, başlangıçta ek tedavi alan veya almayan hastalarda benzer olmuştur.

Ankilozan spondilitle ilgili daha küçük 2 çalışmada benzer bulgular elde edilmiştir.

Dördüncü çalışma olan, aktif ankilozan spondilitli 356 hastayla yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada bir uygulanan 50 mg ENBREL ile haftada iki kez uygulanan 25 mg ENBREL'in güvenliliği ve etkililiği karşılaştırılmıştır. Haftada bir 50 mg ve haftada iki 25 mg rejimlerin güvenlilik ve etkililik profilleri benzer olmuştur.

Non-radyografik aksiyel spondiloartritli yetişkinler

Non-radyografik aksiyel spondiloartritli (nr-AxSpA) hastalarda ENBREL'in etkililiği; 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada aksiyel spondiloartritin ASAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan ancak AS için modifiye New York kriterlerini karşılamayan 215 yetişkin (modifiye ITT – intent to treat) nr-AxSpA (18-49 yaş) hastası değerlendirildi. Hastaların ayrıca iki veya daha fazla NSAİİ'ye yetersiz yanıtı veya intoleransı olması gerekiyordu. Çift-kör periyod sırasında hastalar 12 hafta boyunca haftada bir kez ENBREL 50 mg veya plasebo aldılar. Primer etkililik ölçütü (ASAS 40); dört ASAS kriterinden en az üçünde %40'lık bir iyileşme ve kalan bir kriterde de kötüleşme olmamasıydı. Çift-kör periyodu; tüm hastaların ek 92 haftaya kadar haftalık 50 mg ENBREL aldıkları bir açık etiketli dönem takip etmiştir. Başlangıçta ve 12. ve 104. haftada inflamasyonu değerlendirmek için sakroiliak eklem ve omurganın MRI sonuçları incelenmiştir.

Bu belge 5076 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

ENBREL ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında ASAS 40, ASAS 20 ve ASAS 5/6'da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır. Ayrıca ASAS kısmi remisyon ve BASDAI 50 için de belirgin iyileşme gözlenmiştir. 12. hafta sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Plasebo kontrollü nr-AxSpA çalışmasında etkililik cevabı: Sonlanım noktalarına ulaşan hastaların yüzdesi

12. haftada çift-kör klinik yanıtlar	Plasebo N=106 ila 109*	ENBREL N=103 ila 105*
ASAS**40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33 ^a
ASAS kısmi remisyon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Bazı hastalar tüm sonlanım noktaları için tam veri sağlamamıştır.

**ASAS = Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu

*** BASDAI = Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

a: p<0,001, b:<0,01 ve c:<0,05, sırasıyla ENBREL ile plasebo arasında

12. haftada ENBREL alan hastalarda sakroiliak eklem için MRI ile ölçülen SPARCC (Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu) skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmuştur. Başlangıca göre uyarlanmış ortalama değişim, ENBREL ile tedavi edilen hastalarda 3,8 (n=95), plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,8 (n=105) olmuştur (p<0,001). 104. haftada ENBREL ile tedavi edilen tüm hastalar için MRI ile ölçülen SPARCC skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik sakroiliak eklem için 4,64 (n=153) ve omurga için 1,40 (n=154) olmuştur.

ENBREL; BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi), EuroQol 5D Genel Sağlık Durumu Skoru ve SF-36 Fiziksel Bileşen Skorunu da içeren sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirmelerinin çoğunda plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıçtan 12. haftaya kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iyileşme göstermiştir.

ENBREL alan nr-AxSpA hastaları arasında klinik yanıtlar; ilk ziyaret (2 hafta) sırasında belirgindir ve 2 yıllık tedavi boyunca devam etmiştir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonda gelişme de 2 yıllık tedavi boyunca devam etmiştir. 2 yıllık veriler herhangi bir yeni güvenlilik bulgusu göstermemiştir. 104. haftada 8 hasta aksiyal spondilartropatiyi işaret eden modifiye New York kriterlerine göre spinal X-ray'de bilateral Kademe 2 skoruna ilerlemiştir.

Plak psöriazisli yetişkin hastalar

Hedef popülasyonda "tedaviye yanıt vermeyen" hastalar; yetersiz yanıt olmasıyla (PASI<50 veya PGA iyiden az) veya tedavi alırken hastalığın kötüleşmesiyle ve üç majör sistemik tedavinin en az her biriyle yanıt değerlendirilecek kadar uzun süre yeterli doz uygulanan hastalar ile tanımlanır.

Orta ila şiddetli psöriazis olan (diğer sistemik tedavilere yanıt veren) hastalarda diğer sistemik tedavilere karşı ENBREL'in etkililiği, doğrudan karşılaştırmalı çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bunun yerine, ENBREL'in güvenliliği ve etkililiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü dört çalışmada değerlendirilmiştir. Bu dört çalışmanın tümünde primer etkililik sonlanım noktası, her tedavi grubunda 12 haftada PASI 75 (yani Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi skorunda başlangıca göre en az %75 iyileşme) yanıtına ulaşan hastaların oranı olmuştur.

1. Çalışma, vücut yüzeyi alanının $\geq 10\%$ 'unu kapsayan aktif ancak klinik açıdan stabil plak psöriazisi olan 18 yaşındaki hastalarda yapılan bir Faz 2 çalışmasıdır. 12 hafta boyunca haftada iki kez 25 mg ENBREL (n=57) veya plasebo (n=55) almak üzere randomize edilmiştir.

2. Çalışmada, 1. çalışmayla aynı dahil etme kriterleri kullanılarak ve tarama sırasında minimum PASI skorunun 10 olması kriteri eklenerek, kronik plak psöriazisi olan 652 hasta değerlendirilmiştir. ENBREL, 6 ardışık ay boyunca haftada bir 25 mg, haftada iki 25 mg veya haftada iki 50 mg dozlarda uygulanmıştır. Çift kör tedavi döneminin ilk 12 haftası boyunca hastalar plasebo veya yukarıdaki üç ENBREL dozundan birini almıştır. 12 haftalık tedaviden sonra plasebo grubundaki hastalar körleştirilmiş ENBREL tedavisine (haftada iki kez 25 mg) başlamıştır; aktif tedavi gruplarındaki hastalar ise başlangıçta randomize edilen dozla 24. haftaya kadar devam etmiştir.

3. Çalışmada 583 hasta değerlendirilmiş ve 2. çalışmayla aynı dahil etme kriterleri kullanılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar 12 hafta boyunca haftada iki kez 25 mg veya 50 mg ENBREL veya plasebo almıştır ve ardından tüm hastalar ilave 24 hafta boyunca haftada iki kez açık etiketli 25 mg ENBREL almıştır.

4. Çalışmada 142 hasta değerlendirilmiş, 2. ve 3. çalışmayla aynı dahil etme kriterleri kullanılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar 12 hafta boyunca haftada bir kez 50 mg ENBREL veya plasebo almıştır ve ardından tüm hastalar ilave 12 hafta boyunca haftada bir kez açık etiketli 50 mg ENBREL almıştır.

1. Çalışmada, plasebo verilen gruba (%2) kıyasla ENBREL tedavisi uygulanan grupta (%30) anlamlı şekilde daha yüksek oranda hasta 12. haftada PASI 75 yanıtı elde etmiştir ($p < 0,0001$). 24. haftada, ENBREL tedavi grubundaki hastaların %56'sı PASI 75 yanıtına ulaşırken, plasebo uygulanan hastalarda bu oran %5 olmuştur. 2., 3. ve 4. çalışmaların önemli bulguları aşağıda gösterilmiştir.

2., 3. ve 4. Çalışmalarda Psöriazisli Hastaların Yanıtları											
Yanıt (%)	2. Çalışma					3. Çalışma			4. Çalışma		
	Plasebo	ENBREL				Plasebo	ENBREL		Plasebo	ENBREL	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		25 mg QW	50 mg QW
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164						
	12 hafta	12 hafta	12 hafta	164	164	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	24 hafta ^a	24 hafta ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , temiz veya neredeyse temiz	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, plaseboya kıyasla

a. 2. ve 4. çalışmalarda, başlangıçtaki plasebo grubunun 13. haftadan 24. haftaya kadar haftada bir kez ENBREL 25 mg BIW veya 50 mg almaya başlaması nedeniyle 24. haftada plaseboyla istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

b. Dermatolog Statik Global Değerlendirmesi. Temiz veya neredeyse temiz, 0 ila 5 değerli bir ölçekte 0 veya 1 olarak tanımlanmıştır.

ENBREL alan plak psöriazisli hastalar arasında, plaseboya göre anlamlı yanıtlar ilk vizit zamanında (2 hafta) belirgin olmuş ve 24 haftalık tedavi boyunca korunmuştur.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanı <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titik-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0FyakTUZW56

2. Çalışmada en az %50 PASI yanıtına ulaşan hastaların 24. haftada tedavi kesildikten sonra da gözlemlendiği ilaçsız bir dönem içermiştir. Hastalar, rebound oluşumu (PASI başlangıcın ≥ 150 'si) ve nükse (başlangıç ve 24. hafta arasında elde edilen iyileşmenin en az yarısının kaybı olarak

tanımlanmıştır) kadar geçen süre açısından tedavisiz dönemde gözlenmiştir. İlaçsız dönem sırasında, hastalık nüksüne kadar geçen medyan süre 3 ay olmak üzere, psöriazis semptomları aşamalı olarak tekrar belirmiştir. Hastalık rebound alevlenmesi ve psöriazis ile ilişkili ciddi advers olaylar gözlenmemiştir. Başlangıçta tedaviye yanıt veren hastalarda ENBREL ile tekrar tedavinin yararını destekleyen kanıtlar vardır.

3. Çalışmada, başlangıçta haftada iki kez 50 mg'ye randomize edilen ve 12. haftada ENBREL dozu haftada iki kez 25 mg'ye azaltılan hastaların büyük bölümü (%77), 36. haftaya kadar PASI 75 yanıtını korumuştur. Çalışma boyunca haftada iki kez 25 mg alan hastaların PASI 75 yanıtı 12. ve 36. haftalar arasında iyileşmeyi sürdürmüştür.

4. Çalışmada, ENBREL tedavisi uygulanan grupta 12. haftada PASI 75 olan hastaların oranı (%38), plasebo uygulanan gruptan (%2) daha yüksek olmuştur ($p < 0,0001$). Çalışma boyunca haftada bir kez 50 mg alan hastalarda etkililik yanıtları artmayı sürdürmüş, 24. haftada hastaların %71'i PASI 75 yanıtına ulaşmıştır.

ENBREL'in kesintisiz verildiği uzun dönem (34 ay) açık etiketli çalışmalarda, klinik yanıtlar korunmuş ve güvenlilik kısa dönem çalışmalarla benzer olmuştur.

Klinik çalışma verilerinin bir analizi, klinisyenlere en uygun doz seçeneğinin (aralıklı veya sürekli) belirlenmesinde yardımcı olacak, hastalığa ilişkin bir başlangıç özelliği ortaya koymamıştır. Sonuç olarak, aralıklı veya sürekli tedavi uygulama tercihi, hekimin kararına ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına dayalı olmalıdır.

ENBREL'e karşı antikorlar

Etanersept'e karşı antikorlar, etanersept ile tedavi uygulanan bazı olguların serumunda saptanmıştır.

Bu antikorların tümü non-nötralizandır ve genellikle geçicidir. Antikor gelişimi ve klinik yanıt veya advers olaylar arasında ilişki görünmemektedir.

Klinik çalışmalarda onaylanmış etanersept dozlarıyla 12 aya kadar tedavi uygulanan olgularda anti-etanersept antikorlarının kümülatif oranları; romatoid artritli olguların yaklaşık %6'sı, psöriatik artritli olguların %7,5'i, ankilozan spondilitli olguların %2'si, psöriazisli olguların %7'si, pediatrik psöriazisli olguların %9,7'si ve juvenil idiyopatik artritli olguların %4,8'i şeklinde bulunmuştur.

Uzun dönem çalışmalarda (3,5 yıla kadar) etanersept'e karşı antikor gelişen olguların oranı, beklendiği üzere zaman içinde artmaktadır. Bununla birlikte, her değerlendirme noktasında saptanan antikorların insidansı, geçici yapıları nedeniyle, tipik şekilde romatoid artrit olgularının ve psöriazis olgularının %7'sinden azı şeklindedir.

Hastaların 96 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg aldığı bir uzun dönem psöriazis çalışmasında, her değerlendirme noktasında gözlenen antikorların insidansı yaklaşık %9 olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

JİA'lı pediatrik hastalar

ENBREL'in güvenliliği ve etkililiği, farklı juvenil idiyopatik artrit başlangıç tipleri olan (poliartrit, oligoartrit, sistemik başlangıçlı) poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastası 69 çocukta yapılan iki bölümlü bir çalışmada değerlendirilmiştir. 4 ila 17 yaşları arasında, metotreksata refrakter ya da toleransı olmayan, orta ila şiddetli aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastaları dahil edilmiş; hastalar sabit dozda non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ve/veya prednizon ($< 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg) almakla devam etmiştir. Birinci bölümde bütün hastalar haftada iki defa subkutan olarak 0,4 mg/kg (tek dozda maksimum 25 mg) ENBREL almıştır. İkinci bölümde 90. günde klinik yanıtı olan hastalar ENBREL'de devam etmeye ya da dört ay boyunca plasebo tedavisine

randomize edilmiş ve hastalık alevlenmesi için değerlendirilmiştir. Yanıtlar; aktif eklem sayısı, hareket kısıtlanması, hekim ve hasta/ebeveyn global değerlendirmeleri, fonksiyonel değerlendirme ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) dahil JRA temel kriterlerinin altı tanesinden en az üçünde \geq %30 iyileşme ve altı tanesinden en fazla birinde \geq %30 kötüleşme olarak tanımlanan ACR Pedi30 (DOI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastalık alevlenmesi; altı JRA temel kriterinden üçünde \geq %30 kötüleşme ve altı JRA temel kriterinden en fazla birinde \geq %30 iyileşme ve minimum iki aktif eklem olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın 1. bölümünde 69 hastadan 51'i (%74) klinik yanıt göstermiş ve 2. bölüme devam etmiştir. İkinci bölümde ENBREL'e devam eden 25 hastadan 6'sı (%24) hastalık alevlenmesi geçirmiştir, bu oran plasebo alan hastalarda 26 hastada 20'dir (%77) (p=0,007). İkinci bölümün başlangıcından itibaren alevlenmeye kadar olan medyan süre ENBREL alan hastalarda \geq 116 gün ve plasebo alan hastalarda 28 gündür. 90 günde klinik yanıt veren ve çalışmanın 2. bölümüne geçen hastalardan, ENBREL alan bir kısım hasta 3. aydan 7. aya kadar iyileşme göstermeye devam etmişken, plasebo alan hastalarda herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir.

Bir açık etiketli güvenlik uzatma çalışmasında, yukarıdaki çalışmadan 58 pediyatrik hasta (kayıt anında 4 yaşından itibaren) 10 yıla kadar ENBREL kullanımına devam etmiştir. Uzun dönem kullanım ile birlikte ciddi advers olaylar ve ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

39'u 2 ila 3 yaşlarında olan juvenil idiyopatik artritli 2 ila 18 yaşlarındaki 594 çocuğa ilişkin kayıt kütüğünde ENBREL monoterapisinin (n=103), ENBREL artı metotreksatın (n=294) veya metotreksat monoterapisinin (n=197) uzun dönem güvenliliği değerlendirilmiştir. Genel olarak, tek başına metotreksata kıyasla ENBREL uygulanan hastalarda enfeksiyonlar daha yaygın bildirilmiştir (%2'ye karşı %3,8) ve ENBREL kullanımıyla ilişkili enfeksiyonlar daha şiddetli olmuştur.

Diğer bir açık etiketli, tek kollu çalışmada, 60 yaygın oligoartrit hastası (15 hasta 2 ile 4 yaş arasında, 23 hasta 5 ile 11 yaş arasında, 22 hasta 12 ile 17 yaş arasında), 38 entezit ilişkili artrit hastası (12 ile 17 yaş arasında) ve 29 psöriatik artrit hastası (12 ile 17 yaş arasında) 12 hafta boyunca haftada bir kez uygulanan 0,8 mg/kg dozuyla (bir dozda maksimum 50 mg) tedavi edilmiştir. Her bir JİA alt tipinde, hastaların çoğunluğu ACR Pedi 30 kriterini karşılamış ve hassas eklem sayısı ve hekim global değerlendirmeleri gibi sekonder sonlanım noktalarında klinik iyileşme göstermiştir. Güvenlilik profili diğer JİA çalışmalarında gözlemlenen ile uyumludur.

ENBREL tedavisi başladıktan sonraki 3 ay boyunca yanıt vermemiş JİA hastalarında devamlı ENBREL tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi için çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca JİA olan hastalarda uzun dönem kullanımın ardından, önerilen ENBREL dozunun sonlandırılmasının veya azaltılmasının etkilerini değerlendirmek için çalışmalar yapılmamıştır.

Plak psöriazisli pediyatrik hastalar

ENBREL'in etkililiği, orta ila şiddetli plak psöriazisli (vücut yüzeyi alanının \geq %10'unu kapsayan sPGA skoru \geq 3 ve PASI \geq 12 şeklinde tanımlanmıştır) 4 ila 17 yaşlarındaki 211 pediyatrik hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Uygun hastalar fototerapi veya sistemik tedavi öyküsü veya topikal tedaviyle yetersiz kontrolü olan hastalardı.

Hastalar, 12 hafta boyunca haftada bir kez ENBREL 0,8 mg/kg (50 mg'ye kadar) veya plasebo almıştır. 12. haftada, plaseboya randomize edilen hastalara kıyasla ENBREL tedavisine randomize edilen daha fazla hastada pozitif etkililik yanıtı (örn. PASI 75) gözlenmiştir.

12 Haftada Pediyatrik Plak Psöriazis Sonuçları		
Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik imzalı ve güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRB683Q3NRM0Fyak1UZW56	ENBREL Haftada Bir Kez 0.8 mg/kg (N=106)	Plasebo (N=105)

PASI 75, n (%)	60 (%57) ^a	12 (%11)
PASI 50, n (%)	79 (%75) ^a	24 (%23)
sPGA “temiz” veya “minimum”, n (%)	56 (%53) ^a	14 (%13)
Kısaltma: sPGA – statik Hekim Global Değerlendirmesi a. plaseboya karşı p<0,0001		

12 haftalık çift kör tedavi döneminden sonra, tüm hastalar ilave 24 hafta boyunca haftada bir kez ENBREL 0,8 mg/kg (50 mg'ye kadar) almıştır. Açık etiketli dönem boyunca gözlenen yanıtlar, çift kör dönemde gözlenene benzer olmuştur.

Randomize tedavi kesilme döneminde, hastalık relaps (PASI 75 yanıtının kaybedilmesi) plasebodan ENBREL'e randomize edilen kolda ENBREL'den ENBREL'e randomize edilen koldakine göre daha fazla görülmüştür. İlaç tedavisine devam edildiğinde yanıt 48 hafta boyunca korunmuştur.

Haftada bir kez ENBREL 0,8 mg/kg'nin (50 mg'ye kadar) uzun dönem güvenliliği ve etkililiği, yukarıda açıklanan 48 haftalık çalışmadan sonra 2 yıla kadar plak psöriazis olan 181 pediatrik hastada açık etiketli bir uzantı çalışmasında değerlendirilmiştir. ENBREL ile uzun dönem deneyimler genellikle orijinal 48 haftalık çalışmaya benzer olmuştur ve herhangi bir yeni güvenlilik bulgusu ortaya koymamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Etanersept serum değerleri, ELISA-reaktif bozunma ürünlerini ve aynı zamanda ana bileşiği algılayabilen bir Enzim-Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

Emilim:

Etanersept, 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'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.saatt/mL olarak saptanmıştır.

Kararlı durumda ortalama serum konsantrasyon profilleri, haftada bir kere 50 mg ENBREL uygulanan (n=21) ve haftada iki kere 25 mg ENBREL uygulanan (n=16) romatoid artrit hastalarında sırasıyla C_{maks} için 2,4 mg/L ve 2,6 mg/L, C_{min} için 1,2 mg/L ve 1,4 mg/L ve kısmi EAA için 297 mgh/L ve 316 mgh/L olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan açık etiketli, tek doz, iki tedavili çapraz bir çalışmada tek doz olarak uygulanan 50 mg/mL etanersept enjeksiyonu, aynı anda uygulanan iki 25 mg/mL enjeksiyonu ile biyoeşdeğer bulunmuştur.

Ankilozan spondilit hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde, etanersept kararlı durum EAA değerleri haftada bir kez ENBREL 50 mg (N=154) ve haftada iki kez ENBREL 25 mg (N=148) için sırasıyla 466 µg.hr/mL and 474 µg.hr/mL olmuştur.

Dağılım:

Etanerseptin konsantrasyon zaman eğrisini açıklamak için biekspansiyel bir eğri gereklidir. Etanerseptin merkezi dağılım hacmi 7,6 L, kararlı durumda dağılım hacmi 10,4 L'dir.

Biyotransformasyon:

Bu belge 5979 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doğruluğu https://www.tugay.gov.tr/saglik-luk adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

Etanersept'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:

Etanersept 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. Kadınlar ve erkekler arasında belirgin farmakokinetik farklılıklar bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hastalara ve gönüllülere radyoaktif işaretli etanersept uygulandığında idrardan radyoaktivitenin itrah olduğu saptanmasına rağmen akut böbrek yetersizliğinde etanersept dozunda bir birikme olduğu saptanmamıştır. Böbrek yetmezliğinde özel bir doz ayarı yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Akut karaciğer yetmezliğinde artmış etanersept konsantrasyonları saptanmamıştır. Karaciğer yetersizliğinde özel bir doz ayarı yapılmasına gerek yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Etanersept serum konsantrasyonlarının popülasyon farmakokinetik analizinde ileri yaşın etkisi çalışılmıştır. Etanersept'in klerens ve serum konsantrasyonları açısından 65–87 yaş grubu ile 65 yaşın altındaki hastalar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

JİA'lı 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 (ağırlığa göre normalize edildiğinde artmış klirens). 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.

Plak psöriazisli pediyatrik hastalar

Pediyatrik plak psöriazisli (4-17 yaş arasında) hastalara 48 haftaya kadar haftada bir defa 0,8 mg/kg (haftada maksimum 50 mg) uygulanmıştır. Ortalama serum konsantrasyonları 12., 24. ve 48. haftalarda 1,6 ila 2,1 mcg/mL arasındadır. Serum konsantrasyonları, JİA'lı hastalarda (haftada maksimum 50 mg doza kadar, haftada 2 kez 0,4 mg/kg etanersept alan) görülenlere benzer bulunmuştur. Bu serum konsantrasyonları, haftada 2 kez 25 mg etanersept alan erişkin plak psöriazis hastalarında görülenlere benzer bulunmuştur.

Farmakokinetik açıdan kadın ve erkek arasında bir fark yoktur.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu belge 3070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile ayarlıdır. Dokümanın doğrulama kodu: IZ1A*Q3NBRG83Q3NRM0FyakLIZW56

ENBREL ile yapılan toksikolojik çalışmalarda, doz- limitleri veya hedef organ toksisitesi saptanmamıştır. ENBREL, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçlarına göre genotoksik değildir.

Kemirgenlerde nötralize edici antikorların gelişmesi nedeni ile karsinojenite çalışmaları ile standart doğurganlık ve postnatal toksisite değerlendirmeleri yapılamamıştır.

2.000 mg/kg tek subkutan veya 1.000 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 EAA-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

Trometamin HCl (pH ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

ENBREL'in raf ömrü 48 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

ENBREL 25⁰C'nin altındaki sıcaklıklarda bir sefere mahsus olmak üzere 4 haftaya kadar saklanabilir ancak tekrar buzdolabına konmamalıdır. Buzdolabından çıkarılan ürün 4 hafta içerisinde kullanılmadığı takdirde atılmalıdır.

Kullanıma hazırlanmış ilaç hemen (eğer 25⁰C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanıyor ise en çok 6 saat içinde) kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Teflon kaplı lastik tıpalı, alüminyum mühürlü ve "flip-off" plastik kapaklı Tip I cam flakon.

ENBREL 4 flakonluk ambalajlarda, 4 adet önceden doldurulmuş 1 mL enjeksiyonluk su içeren şırıngalar, 4 adet iğne, 4 flakon adaptörü ve 8 adet alkollü ped ile birlikte sunulur.

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

ENBREL 25 mg, 1 mL enjeksiyonluk su ile çözelti haline getirilerek kullanılır. ENBREL® antibakteriyel preservatifler içermez, bu nedenle enjeksiyonluk su ile hazırlanmış çözeltiler mümkün olan en kısa sürede ve hazırlanmayı takiben 6 saat içinde uygulanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxQ3NRRG83Q3NRM0Fyak1UZW56

PHARMA İlaçları A.Ş.

Muallim Naci Cad. No:55

34347 Ortaköy/İstanbul
Tel: 0212 310 70 00
Faks: 0212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

113/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 29.01.2003
Ruhsat yenileme tarihi: 06.12.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ