

**Wyeth®****ENBREL® Flakon**

25 mg etanercept  
enjeksiyon için toz ve çözücü

**FORMÜLÜ**

Her flakon 25 mg etanercept içerir. Yardımcı madde olarak mannitol, sukroz, trometamol içerir.  
Çözücü olarak 1 ml enjeksiyonluk su kullanılır.

**FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Etanercept, 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 proteindir.

**Farmakodinamik özellikler**

Tümör nekrotize edici faktör (TNF), romatoid artritte bağlı inflamasyonda dominant sitokin işlevini görür. Psöriatik artritli hastaların sinovyalında 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 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 lenfotoksinlerin biyolojik aktiviteleri hücre yüzeyindeki TNFR'lere çapraz biçimde bağlanmaları esasına dayanır. Etanercept gibi çözülen dimerik reseptörler, monomerik reseptörlere kıyasla TNF'ye daha yüksek bir afinite gösterirler ve kendi hücre reseptörlerine bağlanan TNF'nin çok daha güçlü kompetitif inhibitörleridir. Bunlara ilaveten, dimerik reseptör yapısında immunoglobulinlerin Fc bölgesinin füzyon yapıları olarak kullanılması, etanercept'in serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

*Enbrel 25mg Flakon (etanercept)*

*SB onay tarihi: 31.12.2007*

Romatoid artrit ve ankilozan spondilitte eklem patolojisi ve psöriazis vulgaris'te deri patolojisi, büyük oranda TNF tarafından kontrol edilen pro-inflamatuar moleküller aracılığıyla düzenlenir. Etanercept etkisini, TNF'nin hücre yüzeyindeki TNFR'lere bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek, biyolojik aktivitelerini yokedip, 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.

**Farmakokinetik özellikleri**

Etanercept, subkutan (s.c) enjeksiyonundan sonra yavaş absorbe olur, tek dozda 48 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 76 dır. Haftada iki defa alınan dozda beklenen sabit konsantrasyonları tek doz alımında gözlenenden iki kat fazla olur. 25' mg lık tek doz Enbrel, sağlıklı gönüllülere s.c. olarak uygulandığında, ortalama maksimum serum konsantrasyonları  $1.65 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$  ve eğri altındaki alan da  $235 \pm 96.6 \mu\text{g.saat/ml}$  olarak saptanmıştır.

Etanercept vücuttan yavaş yavaş itrah edilir. Yarılanma ömrü, yaklaşık 80 saattir. Romatoid artritli hastalarda klirens hızı 0.066 litre/saat olup bu değer klirens 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,  $C_{\text{max}}$  (2.4 mg/l ve 2.6 mg/l),  $C_{\text{min}}$  (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.

**Yaşlı hastalarda**

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

**Poliartiküler tip juvenil kronik artritli hastalar**

Enbrel ile 4 – 17 yaş arasındaki , poliartrit hastalarında yapılan çalışmada üç ay süre ile haftada iki defa 0.4 mg/kg etanercept ile serum konsantrasyon profilleri, yetişkin romatoid artritli hastalar ile benzer bulunmuştur. Enbrel 4 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır.

**ENDİKASYONLAR**

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 ayrıca, metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 4-17 yaş arası çocuklarda aktif poliartiküler tip juvenil kronik artrit tedavisinde endikedir.

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 konvansiyel 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.

**KONTRENDİKASYONLAR**

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.

**UYARILAR/ÖNLEMLER****Enfeksiyonlar**

Etanercept kullanımı ile ölüm dahil, ciddi enfeksiyon olayları ve sepsis rapor edilmiştir. Etanercept dahil TNF antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda ender olarak tüberküloz gözlenmiştir. Enbrel ile tedavi gören hastalar, yeni bir enfeksiyon ortaya çıkması durumunda yakından takip edilmelidir. Hastada ciddi düzeyde enfeksiyon veya sepsis gözlenirse etanercept uygulaması derhal durdurulmalıdır. Kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonu olan hastalarda etanercept tedavisi uygulanmamalıdır. Sık sık tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar ile, diyabet gibi hastanın enfeksiyonlara direncini azaltan durumlarda etanercept kullanımı düşünülüyorsa azami dikkat göstermelidir.

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

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

180 Wegener granülomatozu hastasının katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada standart tedaviye (siklofosamid ve yüksek doz steroidler dahil) etanercept ilavesi tek başına standart tedaviden daha etkili değildir. Etanercept kullanan grupta değişik tipte nonkutanöz tümörlere, standart tedavi uygulanan hastalara oranla daha çok rastlanmıştır. Etanercept'in Wegener granülomatozu tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

**Allerjik reaksiyonlar**

Etanercept kullanımı ile ilgili allerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Ciddi allerjik veya anafilaktik reaksiyonlar görülmesi durumunda etanercept kullanımına derhal son verilmelidir.

**İmmünoşüpresyon**

TNF'nin inflamasyona aracılık etmesi ve hücrel bağışıklık sistemini düzenlemesi nedeniyle, etanercept dahil anti-TNF tedavileri, vücudun enfeksiyonlara ve kanser gelişmesine karşı savunmalarını etkileyebilir. Pazarlama sonrası dönemde değişik vücut bölgelerinde kanser gelişimi bildirimleri olmuştur (Bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler) . Enbrel tedavisinin kanser gelişimi ile, aktif ve/veya kronik enfeksiyonlar üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

*Enbrel 25mg Flakon (etanercept)*

*SB onay tarihi: 31.12.2007*

TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, TNF antagonisti alan hastalar arasında, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında, lenfoma sıklığında artış gözlenmiştir. Ancak, lenfoma oluşumu ender olarak görülmüştür ve plasebo hastalarının takip periyodu TNF-antagonisti tedavisi uygulanan hastalarinkinden kısadır. Ayrıca, uzun süreli, yüksek aktiviteli, inflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında lenfoma riskinin artması risk tahminini zorlaştırmaktadır. Güncel bilgiye göre TNF antagonisti ile tedavi gören hastalarda lenfoma veya diğer malinite oluşumu muhtemel riski göz ardı edilemez.

### **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.

### **Otoantikör oluşumları**

Enbrel ile tedavi , otoimmün antikorların oluşmasına neden olabilir.

### **Aşılar**

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

### **Santral Sinir Sistemi (SSS) Hastalıkları**

Müльтиpl 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.Yan Etkiler/Advers Etkiler); etanercept ile bu vakalar arasındaki ilişki henüz açıklanmış değildir. 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.

### **Kardiyak Hastalıklar**

Etanercept kullanan, tanımlanmamış 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.

### **Enfeksiyonlar**

Hastalar, etanercept'in ortalama eliminasyon yarı ömrünün 80 saat olduğu da dikkate alınarak (28 saatlik standart sapma; 7 ila 300 saat arasında) Enbrel ile tedaviden önce, tedavi sırasında ve sonrasında enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir

### **Tüberküloz**

Enbrel ile tedaviye başlamadan önce TB açısından yüksek risk altındaki her hasta aktif ya da latent enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Latent TB enfeksiyonunun profilaksisi Enbrel ile tedaviden önce başlatılmalıdır. Uygun lokal kılavuzlar dikkate alınmalıdır. RA bulunan hastalar yüksek bir TB enfeksiyonu oranına sahip gibi görünmektedirler. Enbrel tedavisinin bu riski arttırmadığı bilinmemektedir.

### **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. Bu bildirimlerin çoğu, eşzamanlı olarak

immün sistemi baskılayan ve HBV reaktivasyonuna neden olduğu bilinen başka ilaçları kullanmakta olan hastalarda ortaya çıkmıştır. 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.

### **Gebelikte Kullanım**

**Gebelik Kategorisi : B 'dir.** Etanercept'in hamilelikte kullanımının güvenilirliği bilinmemektedir. Hamilelerde, yalnızca gerçekten gerekiyor ise kullanılmalıdır.

### **Laktasyonda Kullanım**

Etanercept'in laktasyon sırasında kullanımının güvenilirliği bilinmemektedir. Etanercept'in anne sütünden itrah edilip edilmediği bilinmemektedir. İmmunoglobulinler ve birçok ilaç insan sütünden itrah edildiği için ilaç alınırken emzirme kesilmeli veya emzirirken etanercept alımı durdurulmalıdır.

### **Pediyatrik Kullanım**

Etanercept 4 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır.

### **Araba ve makine kullanımına etkisi**

Araba ve makine kullanımına etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

**BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**

## **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER**

### **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.

*Enbrel 25mg Flakon (etanercept)*

*SB onay tarihi: 31.12.2007*

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 %6 iken Enbrel ile tedavi gören hastalarda yaklaşık %14'dür.

### **Enfeksiyonlar**

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.

Plasebo kontrollü psöriatik artrit ve psöriazis çalışmalarında, Enbrel ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranlarında fark yoktur. Psöriatik artrit çalışmalarında, Enbrel ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon oluşmamıştır. 15 aylık çift-kör ve açık yürütülen psöriazis çalışmalarında, Enbrel ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar arasında sellülit, gastroenterit, pnömoni, safra kesesi iltihabı, osteomyelit ve apseyi içeren ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır.

### **Kanser Gelişimi**

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 popülasyona benzer düzeyde bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde değişik vücut bölgelerinde kanser gelişimi (örn. göğüs, akciğer, lenfoma) bildirimleri olmuştur.

15 aylık çift-kör ve açık yürütülen psöriazis çalışmalarında, Enbrel ile tedavi edilen 1261 psöriazis hastasında 23 kanser gelişimi rapor edilmiştir.

Wegener granülomatozu tedavisi gören hastalarda yapılan bir klinik çalışmada kanser gelişimi bildirimleri olmuştur (bkz. Uyarılar/Önlemler).

### **Otoantikör Oluşumu**

Kontrollü çalışmalarda, yeni pozitif antinükleer antikörler (ANA  $\geq$  1:40), yeni pozitif anti-DNA antikörler ve yeni antikardiolipin antikörler 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 otoantikörlerin geliştiği nadir advers etkiler bildirilmiştir.

### **Diğer istenmeyen etkiler**

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda psöriazis hastaları arasında ciddi advers olayların sıklığı, Enbrel ile tedavi edilen 933 hastada %1, plasebo verilen 414 hastada %1'dir.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır.

Çok sık	: $\geq$ %10
Sık	: $\geq$ %1 ve $<$ % 10
Sık olmayan	: $\geq$ % 0.1 ve $<$ % 1
Nadir	: $\geq$ % 0.01 ve $<$ % 0.1
Çok nadir	: $<$ % 0.01

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Sık olmayan	: Trombositopeni
Nadir	: Anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni
Çok nadir	: Aplastik anemi

#### **Bağışıklık sistem hastalıkları**

Sık	: Alerjik reaksiyonlar, otoantikör oluşumu
Nadir	: Ciddi alerjik/anafilaktik reaksiyonlar (anjiyoödem, bronkospazm dahil)

#### **Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi durumları**

Sık	: Ateş
-----	--------

**Sinir sistemi hastalıkları**

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

**Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar**

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

**Deri ve subkutan doku hastalıkları**

Sık : Kaşıntı

Sık olmayan : Döküntü, ürtiker

Nadir : Kutanöz vaskulit (lökositoklastik vaskülit dahil)

**Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Nadir : Subakut deri lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, lupus benzeri sendrom

**Kardiyak hastalıklar**

Nadir : Konjestif kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair bildirimler vardır.

**Hepato-biliyer bozukluk**

Nadir : Karaciğer enzimlerinde yükselme, otoimmün hepatit

**Pediyatrik hastalar**

Pediyatrik hastalardaki advers etkiler genellikle 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 insidansda oluşan enfeksiyon idi. Juvenil kronik artritli hastalarda rapor edilen enfeksiyon tipleri genellikle hafif ve ayaktan tedavi gören pediyatrik popülasyonda sıklıkla gözlenen enfeksiyonlar ile benzerdi.

Klinik çalışmalarda, etanercept ile tedavi gören juvenil kronik artritli hastalarda aseptik menenjitte çağrıştıran belirti ve semptomlarla iki varicella enfeksiyonu bildirilmiştir.

**İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER**

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

Enbrel ve anakinra'nın birlikte kullanımı ile ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinin arttığı klinik çalışmalar ile belirlenmiştir.

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

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.

**KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU**

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

Her Enbrel 25 mg flakonu uygulamadan önce 1 ml enjeksiyonluk su içinde eritilmelidir.

**Yetişkinler (18 yaş ve üstü)**

Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde haftada 50 mg optimal terapötik cevap sağlar ; Enbrel haftada bir defa (eşzamanlı olarak iki 25 mg subkutan enjeksiyon) veya iki defa (3 - 4 gün arayla 25 mg subkutan enjeksiyon) uygulanabilir. Haftada bir kez 25mg uygulama daha yavaş cevap verir ve daha az etkilidir.

Psöriazis tedavisinde önerilen doz haftada iki defa 25 mg'dır. Tedavinin süresi genellikle 12 haftadır. Bazı durumlarda yanıt 24 haftada alınabilir veya 24 haftadan daha erken remisyon elde edilebilir. Alternatif olarak, 12 hafta süreyle haftada iki defa 50 mg uygulanabilir ve ardından haftada iki defa 25 mg ile devam edilir.

12 haftanın sonunda tedaviye hiç yanıt alınamayan hastalarda tedavi kesilmelidir.

Enbrel ile tekrar tedavi durumunda, Pozoloji'de sadece haftada iki defa 25 mg doz yöntemi uygulanmalıdır.

Yetişkinlerde etanercept tedavisi sırasında metotreksat, glukokortikoidler, salisilatlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya analjeziklerin kullanımına devam edilebilir.

**Yaşlı hastalar ( ≥65 yaş)**

Doz ayarına gerek yoktur. Pozoloji ve uygulama 18-64 yaş yetişkinlere önerilen ile aynıdır.

**Çocuklar ve genç yetişkinler ( ≥4 ila < 18 yaş)**

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

Çocuklarda etanercept tedavisi sırasında glukokortikoidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar veya analjeziklerin kullanımına devam edilebilir. Enbrel 4 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır.

**Böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde**

Doz ayarı yapılmasına gerek yoktur.

**Uygulama**

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

Etanercept, üst bacak, karın veya üst kola subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Enjeksiyon bölgesi değiştirilmelidir. Her yeni enjeksiyon, bir önceki enjeksiyondan en az 3 cm uzakta olmalıdır. Derinin hassas, çürük, kırmızı veya sert olan bölgelerine enjeksiyon YAPILMAMALIDIR.

**DOZ AŞIMI**

Etanercept'in insanlarda maksimum tolere edilir dozu belirlenmemiştir. Bir endotoksemi çalışmasında sağlıklı gönüllülere 60 mg/m<sup>2</sup> doza kadar tek intravenöz uygulama yapılmış, doz-limitleyici toksisite kanıtı saptanmamıştır.

Romatoid artritli hastalarda değerlendirilen en yüksek doz seviyesi 32 mg/m<sup>2</sup> olarak intravenöz uygulanan yükleme dozunu takip eden, haftada iki kez 16 mg/m<sup>2</sup> (≈25 mg) subkutan olarak uygulanan dozdur.

Enbrel 25mg Flakon (etanercept)

SB onay tarihi: 31.12.2007

## **WYETH İLAÇLARI A.Ş.**

Büyükdere cad No.100-102, Maya Akar Center, Kat 9, 34394, Esentepe-İstanbul Tel:(212) 3559000 (6 hat) Fax:(212) 2117616

Romatoid artritli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda doz-limitleyici toksisiteler saptanmamıştır. Etanercept'in antidotu yoktur.

### **SAKLAMA KOŞULLARI**

Enbrel 2-8<sup>0</sup> C'de saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Kullanıma hazırlanmış ilaç hemen (eğer 2-8<sup>0</sup> C'de saklanıyor ise en çok 6 saat içinde) kullanılmalıdır.

Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız.

### **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ**

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.

Ruhsat tarihi ve no.: 29.01.2003 – 113/50

Üretim Yeri : Wyeth Pharmaceuticals, New Lane, Havant, İngiltere

Ruhsat Sahibi ve İthalatçı : **WYETH İLAÇLARI A.Ş.** Büyükdere cad. Maya Akar Center, No:100 –102, Kat:9, 34394 Esentepe-İstanbul

Bakanlık onay tarihi ve no.: 31.12.2007-068278