

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERELZİ® 50 mg/1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etanercept*.....50 mg

* Etkin madde etanercept, Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin Hamster Over (CHO) hücre dizisinde üretilmiş bir insan tümör nekroz faktör reseptörü p75 Fc proteini olan bir biyobenzerdir. Etanercept, insan tümör nekroz faktör reseptörü 2'nin (TNFR2 / p75) hücre dışı ligand bağlama alanını insan IgG1'in Fc alanına birleştirerek genetik olarak tasarlanmış bir kimerik proteinin bir dimeridir. Bu Fc bileşeni bağlantı, CH₂ ve CH₃ bölgelerini içerir, ancak IgG1'in CH₁ bölgesini içermez. Etanercept 934 amino asit içerir ve yaklaşık 150 kilodalton görünür moleküler ağırlığa sahiptir. Etanerceptin spesifik aktivitesi 1,7 x 10⁶ birim/mg'dır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat.....13,52 mg/mL
Sodyum klorür.....1,5 mg/mL
Sodyum hidroksit.....pH ayarlayıcı

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkütan enjeksiyon için çözelti

Çözelti berrak veya hafif opalesan, renksiz ila hafif sarımsı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

ERELZİ 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.

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

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

Romatoid artrit hastalarında, tek başına veya metotreksat ile birlikte ERELZİ kullanımında X-ışınları ile ölçüm sonuçları hastalık ile ilgili yapısal zararın ilerlemesinin

yavaşladığını göstermiştir.

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

ERELZİ;

- Metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve adölesanlarda poliartrit (romatoid faktör pozitif veya negatif) ve yaygın oligoartrit tedavisinde
- Metotreksata yeterli cevap alınamayan veya metotreksatı tolere edemeyen 12 yaş ve üzeri adölesanlarda psöriatik artrit tedavisinde
- Konvansiyonel terapilere yeterli cevap alınamayan veya tolere edemeyen 12 yaşından büyük adölesanlarda entezit ilişkili artrit tedavisinde endikedir.

ERELZİ 2 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır.

Psöriatik artrit

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

Aksiyel spondiloartrit

Ankilozan spondilit (AS)

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

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit için, magnetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile objektif inflamasyon bulgularının olduğu (yüksek C reaktif proteinin (CRP) eşlik ettiği ya da etmediği) ancak radyolojik olarak AS kanıtı olmayan ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyel spondiloartritli yetişkin hastalarda endikedir.

Plak psöriazis

ERELZİ 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 plak psöriazis tedavisinde kullanılır.

Pediyatrik plak psöriazis

ERELZİ diğer sistemik tedaviler (metotreksat, siklosporin) veya fototerapi ile yeterli derecede kontrol edilemeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen 6 yaşından büyük çocuk ve adölesanlarda ciddi kronik plak psöriazisin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ERELZİ tedavisi romatoid artrit, jüvenil idiyopatik artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, non-radyografik aksiyel spondiloartrit, plak psöriazis veya pediyatrik plak psöriazis tanı ve tedavisinde uzman bir doktor tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler (18 yaş ve üstü)

Romatoid artrit

Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit ve non-radyografik spondiloartrit tedavisinde haftada 50 mg optimal terapötik cevap sağlar; ERELZİ haftada bir defa (50 mg subkütan enjeksiyon veya eşzamanlı olarak iki 25 mg subkütan enjeksiyon) veya iki defa (3 - 4 gün arayla 25 mg subkütan enjeksiyon) uygulanabilir.

Mevcut veriler yukarıda sıralanan tüm endikasyonlar için klinik cevabın çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresince elde edildiğini göstermektedir. Bu zaman aralığında tedaviye yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam etme kararı dikkatlice gözden geçirilmelidir.

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

Uygulama şekli:

Enjektörün 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 subkütan 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.

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 diğer etanercept ürünlerini mg/kg bazında doğru dozda kullanmalıdırlar. 62,5 kg ve üzeri ağırlıkta hastalar belirli dozda etanercept kullanıma hazır enjektör veya kullanıma hazır kalem kullanabilirler.

JIA:

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, subkütan 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 güvenlik verileri, 2 ile 3 yaş arasındaki çocuklarda güvenlik profilinin haftada bir kez subkütan uygulanan 0,8 mg/kg alan yetişkinler ve 4 yaşından büyük çocuklarda görülen ile benzer olduğunu göstermektedir.

ERELZİ'nin 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.

ERELZİ ile tekrar tedaviye başlanacaksa tedavi süresi için yukarıda belirtilen yol izlenmelidir. Doz, haftada 1 kez olmak üzere 0,8 mg/kg olmalıdır (tek dozda maksimum 50 mg).

6 yaşından küçük plak psöriazis hastalarında ERELZİ kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ERELZİ;

- İlacın etkin maddesine veya içindeki diğer maddelere (Bkz. Bölüm 6.1) aşırı hassasiyet ile
- Sepsis veya sepsis riskinin bulunduğu durumlarda kullanılmamalıdır.
- Kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu bulunan hastalarda ERELZİ tedavisine başlanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi ERELZİ için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

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

Enfeksiyonlar

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

ERELZİ 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 parazite (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.

ERELZİ ile tedavi gören hastalar, yeni bir enfeksiyon ortaya çıkması durumunda yakından takip edilmelidir. Hastada ciddi enfeksiyon gözlenirse ERELZİ uygulaması durdurulmalıdır. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda ERELZİ'nin güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar ile, ilerlemiş ya da kontrol edilemeyen diyabet gibi hastanın enfeksiyonlara direncini azaltan durumlarda ERELZİ kullanımı düşünülüyorsa azami dikkat gösterilmelidir.

Tüberküloz

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

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

Tüm hastalar ERELZİ 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 başvurusu için bilgilendirilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

Önceden hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş ve beraberinde ERELZİ'yi 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. ERELZİ ile tedaviye başlamadan 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 ERELZİ 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 veri bulunmamaktadır. HBV enfeksiyonu geliştiren hastalarda ERELZİ sonlandırılmalı ve uygun destekleyici tedavi ile birlikte etkin antiviral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatit C'nin kötüleşmesi

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

ERELZİ ve anakinra tedavisinin eş zamanlı uygulanması

ERELZİ ve anakinranın birlikte uygulanmasıyla ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinin tek başına ERELZİ'ye oranla arttığı düşünülmektedir. Bu kombinasyonun daha fazla bir klinik yararı olmadığı kanıtlanmış olduğundan birlikte kullanım önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

ERELZİ ve abatasept tedavisinin eş zamanlı uygulanması

Klinik çalışmalarda ERELZİ 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

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

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

İmmünosupresyon

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

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

İmmünosupresyon altında olan hastalarda ERELZİ'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Solid ve hematopoietik maligniteler (cilt kanserleri hariç):

Pazarlama sonrası dönemde ERELZİ kullanımı ile gelişen çeşitli maligniteler 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 malignite oluşumu muhtemel riski göz ardı edilemez. Malignite öyküsü olan hastalarda TNF antagonisti ile tedavi başlanması ya da malignite gelişen hastalarda tedaviye devam edilmesi değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

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

Pazarlama sonrası dönemde ERELZİ'nin de dahil olduğu TNF-antagonistleri ile tedavi (tedaviye başlama ≤ 18) edilen çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına kadar) arasında bazıları ölümcül olabilen maligniteler (özellikle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma) bildirilmiştir. Yaklaşık olarak olguların yarısı lenfomalardır. Diğer vakalar çok çeşitli türde maligniteleri temsil etmekte ve tipik olarak immünosupresyon ile ilişkili nadir maligniteleri içermektedir. TNF-antagonisti ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda malignitelerin 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

ERELZİ dahil olmak üzere TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda melanom ve melanom dışı cilt kanserleri (NMSC) rapor edilmiştir. ERELZİ ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde Merkel hücreli karsinom vakaları çok seyrek rapor edilmiştir. Tüm hastalarda 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 ERELZİ kolunda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla melanom dışı cilt kanseri vakası gözlemlenmiştir.

Aşılar

Canlı aşılar, ERELZİ ile birlikte verilmemelidir. ERELZİ kullanan hastalarda canlı aşı ile aşılama sonucu enfeksiyonun ikincil iletimi 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 ERELZİ kullanan psöriatik artrit hastalarının çoğunluğu, polisakkarit pnömokok aşılarına etkili B-hücre bağışıklık yanıtı verebilmektedir, fakat toplam antikör titreleri oldukça

düşüktür ve ERELZİ kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında az sayıda hastada antikor düzeyinde iki kat artış görülmüştür. Bu durumun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Otoantikor oluşumları

ERELZİ ile tedavi, otoimmün antikorların oluşmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

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

Geçmişinde kan diskrazisi bulguları olup ERELZİ tedavisi görmekte olan hastalara dikkat edilmelidir. ERELZİ kullanmakta olan tüm hastalar ve aileler/hasta bakıcılar kan diskrazisi veya enfeksiyonların (sürekli ateş, boğaz ağrısı, morarma, 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 ERELZİ kullanımı durdurulmalıdır.

Nörolojik olaylar

ERELZİ ile tedavi gören hastalarda nadir olarak SSS'de demiyelinizan hastalıklar rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). İlaveten, nadir olarak periferik demiyelinizan polinöropatiler (Guillain-Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, demiyelnizan polinöropati ve multifokal motor nöropati dahil) rapor edilmiştir. Multipl skleroz hastalarında ERELZİ tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamasına rağmen, bu hastalarda diğer TNF antagonistleri ile yapılan klinik çalışmalar hastalığın aktivitesinde artış göstermiştir. Önceden var olan veya yeni ortaya çıkmış demiyelinizan SSS hastalığı bulunan veya bu tür riskleri olan hastalara ERELZİ tedavisi önerilirken nörolojik inceleme dahil risk/yarar değerlendirmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Kombinasyon tedavisi

Romatoid artritli hastalarda iki yıl süren kontrollü bir klinik çalışmada, ERELZİ ve metotreksatın kombinasyon halinde uygulanması sonucunda bilinen güvenlik sonuçları dışında bir sonuca rastlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada metotreksat ile ERELZİ kombinasyonunun güvenlik profilinin, tek başına ERELZİ 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 ERELZİ'nin kombinasyon halinde uygulanmasının uzun süreli güvenliği belirlenmemiştir.

Psöriazis tedavisinde diğer sistemik tedavi çeşitleri veya fototerapi ile ERELZİ'nin kombinasyon halinde kullanımına ilişkin çalışma mevcut değildir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliği 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 ERELZİ kullanırken dikkatli olmalıdır.

ERELZİ kullanmakta olup belirlenebilmiş presipite eden faktörlerin olduğu veya olmadığı hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair pazarlama sonrası raporlar bildirilmiştir. Önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaları da içeren az sayıda (< %0,1) yeni konjestif kalp yetmezliği vakaları da bildirilmiştir. Bu hastalardan bazıları 50 yaşın altındadır. Konjestif kalp yetmezliğinde ERELZİ kullanımının değerlendirildiği iki büyük klinik çalışmadan birinin verileri, etkililik eksikliğinden dolayı durdurulmuştur. Kesin olmamasına rağmen bu çalışmalardan birindeki veriler ERELZİ grubundaki hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesine doğru bir eğilim olduğu ihtimalini düşündürmüştür.

Alkole bağlı hepatit

Alkole bağlı orta şiddette-şiddetli hepatit nedeniyle ERELZİ veya plasebo ile tedavi edilen 48 hospitalize hastada yapılan bir faz II randomize plasebo-kontrollü çalışmada, ERELZİ'nin etkisiz olduğu belirlenmiş ve ERELZİ ile tedavi edilen hastalarda 6 ay sonrasında mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla ERELZİ alkole bağlı hepatit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır. Hekimler ERELZİ kullanırken, alkole bağlı orta şiddette-şiddetli hepatit vakaları olan hastalarda dikkatli olmalıdır.

Wegener granülomatoz tedavisinde kullanılması

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

Diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemi

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriatrik popülasyon

Faz III romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmaları kapsamında ERELZİ 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

ERELZİ tedavisine başlamadan önce, mümkün olduğu oranda pediyatrik hastaların geçerli lokal bağışıklama takvimine uygun olarak tüm aşılarının tamamlanması önerilmektedir (Bkz. Aşılar).

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ERELZİ ve anakinra tedavisinin eş zamanlı uygulanması

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

Ayrıca, geçmişinde metotreksat alan, ERELZİ ve anakinra ile tedavi gören yetişkin hastalarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, kombinasyon tedavisi alan hastalarda ERELZİ ile tedavi gören hastalara göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon (%7) ve nötropeni geliştiği gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). ERELZİ ve anakinra kombinasyonu klinik olarak sağlanan faydayı artırmadığından, birlikte kullanımları tavsiye edilmemektedir.

ERELZİ ve abatasept tedavisinin birlikte uygulanması

Klinik çalışmalarda ERELZİ ve abataseptin 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).

ERELZİ ve sulfasalazin tedavisinin birlikte uygulanması

Bir klinik çalışmada daha önceden sulfasalazin kullanmakta olan bir gruba ERELZİ eklenmiş ve tek başına ERELZİ 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 çalışmalarda, ERELZİ 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 ilaç-ilac etkileşiminin olmadığı gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ERELZİ tedavisi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonraki üç hafta süreyle hamile kalmamaları için uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

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. Bölüm5.3)

Sıçan ve tavşanlarda yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında etanercepte bağlı olarak fetuste veya neonatal sıçanlarda zarar oluştuğuna dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. İki gözlemsel kohort çalışmasında, etanerceptin gebelik üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İlk trimesterde etanercepte maruz kalan gebeliklerle (n=370) etanercepte 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 GA: 1,0-5,5). 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 kayıt kütüğü çalışmasında gebeliğin ilk 90 günü etanercepte maruz kalan kadınlar ile (n=425), biyolojik olmayan ilaçlara maruz kalan kadınların (n=3.497) advers gebelik sonuçlarının riskleri 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 etanercepte maruz kalan kadınların doğan bebeklerinde minör doğum kusurları, erken doğum, ölü doğum veya yaşamın ilk yılında enfeksiyon riskinde artış olmadığını göstermiştir. ERELZİ gebelik süresince sadece açıkça ihtiyaç olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Etanerceptin subkutan uygulamanın ardından insan sütüne geçtiği bildirilmiştir. Emziren sıçanlarda subkutan uygulamayı takiben, etanercept süte geçmiştir ve yavruların serumlarında tayin edilmiştir. Diğer tıbbi ürünlerle benzer olarak immüno globulinler insan sütüne geçebilir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ERELZİ tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ERELZİ tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Etanerceptin 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

Araç ve makine kullanımı yetkinliği üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

En yaygın olarak raporlanan yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, kaşıntı,

şişme, kızarıklık ve enjeksiyon bölgesinde kanama gibi), enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, idrar yolu ve cilt enfeksiyonları gibi), baş ağrısı, alerjik reaksiyonlar, otoantikor oluşumu, kaşınma ve ateştir.

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

Çeşitli hematolojik, nörolojik ve otoimmün reaksiyonlar da bildirilmiştir. Bunlar seyrek olarak bildirilen pansitopeni ve çok seyrek olarak bildirilen aplastik anemiye içermektedir. ERELZİ 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, yetişkinlerde yapılan klinik çalışma ve pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); 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 dahil olmak üzere invazif fungal, protozoal, bakteriyel, atipik mikobakteriyel, viral 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) Kaposi Sarkomu

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/anaflaktik reaksiyonlar (anjiyoödem, bronkospazmı içeren), sarkoidoz
Bilinmiyor:	Dermatomiyozit semptomlarının kötüleşmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı
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 yetmezliğinin kötüleşmesi (Bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek:	Yeni başlangıçlı konjestif kalp yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan:	Karaciğer enzimlerinde yükselme*
Seyrek:	Otoimmün hepatit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Kaşıntı, döküntü
Yaygın olmayan:	Ürtiker, anjiyoödem, psöriazise benzer döküntü, psöriazis (yeni veya alevlenme; daha çok el ayası ve ayak tabanında yeni başlayan ve püstüller tarzdakileri içeren)
Seyrek:	Stevens-Johnson sendromu, kutanöz vaskulit (aşırı duyarlılık, vaskülit 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:	Yüksek ateş

*Aşağıdaki seçilmiş yan etkilerin açıklamalarına bakınız.

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Klinik çalışmalarda 6 yıl boyunca ERELZİ uygulanan 4.114 romatoid artritli hastadan 129 çeşitli yeni malignite gözlenmiştir; bu gruba 2 yıllık aktif kontrollü çalışma sürecinde metotreksatla birlikte ERELZİ ile tedavi edilen 231 hasta da dahildir. Bu klinik çalışmalarda gözlenen oran ve insidanslar; üzerinde çalışılan popülasyondan beklenen sonuçlar ile benzer düzeyde bulunmuştur. ERELZİ 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, ERELZİ tedavisi gören hastalarda 6 malignite raporlanmıştır. 2,5 yıla kadar süren çift-kör ve açık etiketli yürütülen psöriazis çalışmalarında, ERELZİ ile tedavi edilen 2711 psöriazis hastasında 30 kanser gelişimi ve 43 melanom dışı deri kanseri rapor edilmiştir.

Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis çalışmalarında ERELZİ 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 ERELZİ kullanan romatizma hastalarında enjeksiyon bölgesinde reaksiyon daha fazla oranda (%36’ya karşı %9) görülmüştür. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genellikle ilk ayda ortaya çıkmıştır. Ortalama süre yaklaşık 3 ila 5 gündür. ERELZİ 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.

Kontrollü klinik çalışmalarda psöriazis hastalarında, ilk 12 haftalık tedavi periyodunda plasebo kullanan hastalarda enjeksiyon bölgesinde reaksiyon görülme oranı % 3,4 iken ERELZİ 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 ERELZİ tedavisi gören romatoid artritli hastaların % 6,3’ünde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmiştir. Bu enfeksiyonlar apseler (çeşitli bölgelerde), bakteriyemi, bronşit, bursit, selülit, kolesistit, ishal, divertikülit, endokardit (şüphelenilen), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bacak ülseri, ağız enfeksiyonları, osteomiyelit, otit, peritonit, pnömoni, piyelonefrit, sepsis, septik artrit, sinüzit, deri enfeksiyonu, deri ülseri, idrar yolu enfeksiyonu, vaskülit ve yara enfeksiyonlarını kapsamaktadır. Tek başına ERELZİ 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 ERELZİ kombinasyonu uygulamasının enfeksiyonların oranında bir artışla ilişkisinin olabileceğini dışlamamıştır.

24 haftaya varan sürelerde yürütülen plasebo kontrollü plak psöriazis çalışmalarında, ERELZİ ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranlarında fark yoktur. ERELZİ 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).

ERELZİ kullanımı sırasında ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar raporlanmıştır; raporlanan patojenler arasında bakteriler, mikobakteriler (tüberküloz dahil), virüsler ve mantarlar yer alır. Bunların bazıları, romatoid artritlerine ek olarak altta yatan koşulları (diyabet, konjestif kalp yetmezliği, aktif ya da kronik enfeksiyon hikayesi gibi) taşıyan hastalarda ERELZİ tedavisinin uygulanmaya başlanmasından sonraki birkaç hafta içinde meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). ERELZİ 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, ERELZİ ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen bir veri havuzu setinde, ERELZİ alan 15.402 hastada fırsatçı enfeksiyonların toplam insidansı %0,09 bulunmuştur. Maruz kalmaya- uyarlanmış görülme oranı, her 100 hasta-yılı için 0,06 olaydır. 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).

Otoantikor oluşumu

Erişkin hastalardan alınan serum örnekleri, değişik zaman noktalarında otoantikor testine tabi tutulmuştur. Antinükleer antikorlar (ANA) için değerlendirilen romatoid artrit hastalarında, yeni pozitif ANA (ANA $\geq$ 1:40) gelişen hasta yüzdesi, ERELZİ ile tedavi edilen hastalarda (%11), plasebo alan hastalara kıyasla (%5) daha yüksektir. Yeni pozitif anti- çift-zincirli DNA antikorlar gelişen hasta yüzdesi de radyoimmün tayin metodu (ERELZİ ile tedavi edilen hastalarda %15'e karşılık plasebo alan hastalarda %4) ve *Crithidia luciliae* tayini ile (ERELZİ ile tedavi edilen hastalarda %3'e karşılık plasebo alan hastalarda sıfır) daha yüksek bulunmuştur. Antikardiyolipin antikorlar geliştiren hastaların oranı da, benzer şekilde, plasebo grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. ERELZİ'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 otoantikorların 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).

İnterstisyel akciğer hastalığı

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

Eş zamanlı ERELZİ ve anakinra tedavisi

Erişkin hastalarda, ERELZİ'in anakinra ile eşzamanlı olarak uygulandığı çalışmalarda, tek başına ERELZİ'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

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

Otoimmün hepatit

Etanerceptin tüm endikasyonlarında gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarda, eş zamanlı metotreksat kullanılmadan etanercept alan hastalarda otoimmün hepatit sıklığı (insidans oranı) %0,02 olmuştur (seyrek sıklıkta). Etanercept 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 artriti olan pediyatrik hastalarda istenmeyen etkiler

Jüvenil idiyopatik artriti 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 şiddettedir ve ayakta tedavi gören pediyatrik popülasyonda sıklıkla gözlenen enfeksiyonlar ile benzerdir.

Rapor edilen ciddi yan etkiler, sekeller olmaksızın iyileşen aseptik menenjit belirti 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) ERELZİ 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. Juvenil idiyopatik artrit hastalarındaki advers olayların türleri ve oranları, romatoid artritli olan erişkin hastalarda ERELZİ ile yürütülen çalışmalarda görülenlere benzerdir ve çoğunluğu hafif şiddettedir. Birçok advers olay, 3 ay süreyle ERELZİ alan 69 juvenil idiyopatik artrit hastasında, 349 erişkin romatoid artrit hastasına kıyasla daha sık rapor edilmiştir. Bu advers olaylar, baş ağrısı (hastaların %19'unda, 1,7 olay/hasta yılı), bulantı (%9, 1,0 olay/hasta yılı), karın ağrısı (%19, 0,74 olay/hasta yılı) ve kusma (%13, 0,74 olay / hasta yılı) olmuştur.

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

Plak psöriazisi olan pediatrik hastalarda istenmeyen etkiler

4 ile 17 yaşları arasında 211 pediatrik 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 (TÜFAM)'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 subkütan olarak uygulanan dozdur. Bir romatoid artrit hastası yanlılıkla kendine, 3 hafta boyunca haftada iki kez subkütan 62 mg etanercept uygulamış ve herhangi bir istenmeyen etkiyle karşılaşmamıştır. Etanerceptin bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

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 proteinidir.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) inhibitörleri

ATC kodu: L04AB01

Bu ürün bir biyobenzerdir.

Etki mekanizması:

Romatoid artrit ve ankilozan spondilitte eklem patolojisi ve psöriazis vulgariste deri

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

Farmakodinamik etkiler:

Tümör nekrotize edici faktör (TNF), romatoid artrite bağlı inflamasyonda dominant sitokin işlevini görür. Psöriatik artritli hastaların sinovyalarda 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.

ERELZİ TNF'in kompetitif inhibitörü olarak hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını engeller ve biyolojik aktivitesini önler.

TNF ve lenfotoksin iki ayrı hücre yüzeyi reseptörlerine (55 kilodalton (p55) ve 75 kilodalton (p75) tümör nekrotize edici faktör reseptörleri (TNFR)) bağlanan pro-inflamatuvar sitokinlerdir. İki TNFR de, doğal olarak membrana bağlı ve çözünen formdadır. Çözünür TNFR'lerin TNF biyolojik aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir.

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, etanerceptin serum yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

Etki mekanizması:

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

Klinik etkililik ve güvenlik

Bu bölümde; romatoid artriti olan yetişkinlerdeki dört randomize kontrollü çalışmanın, psöriatik artriti olan yetişkinlerdeki bir çalışmanın, ankilozan spondilitli olan yetişkinlerdeki iki çalışmanın, non-radyografik aksiyel spondiloartriti olan yetişkinlerdeki bir çalışmanın, plak psöriazisi olan yetişkinlerdeki dört çalışmanın, JİA ile ilgili üç çalışmanın ve plak psöriazisi olan pediatrik hastalardaki bir çalışmanın verileri sunulmaktadır.

Romatoid artritli yetişkin hastalar

Etanerceptin 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 artrit olan 234 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. Altı ardışık ay boyunca haftada iki kez subkütan olarak 10 mg veya 25 mg etanercept veya plasebo uygulanmıştır. Bu kontrollü çalışmanın bulguları, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) yanıt kriterleri kullanılarak romatoid artritteki yüzde iyileşme olarak ifade edilmiştir.

Etanercept 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 etanercept %62 ve %59, plasebo %23 ve %11; ACR 50: 3. ve 6. ayda sırasıyla etanercept %41 ve %40, plasebo %8 ve %5; ACR 20 ve ACR 50 yanıtları için tüm zaman noktalarında plaseboya karşı etanercept $p < 0,01$).

Etanercept alan olguların yaklaşık %15'i 3. ayda ve 6. ayda ACR 70 yanıtı elde ederken, bu oran plasebo kolunda %5'ten düşük olmuştur. Etanercept 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. Etanercept, 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 artrit ile ilişkili sağlık durumu alt alanlarını içeren bir Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) uygulanmıştır. Kontrollere kıyasla etanercept alan hastalarda 3. ve 6. ayda tüm HAQ değerleri iyileşmiştir.

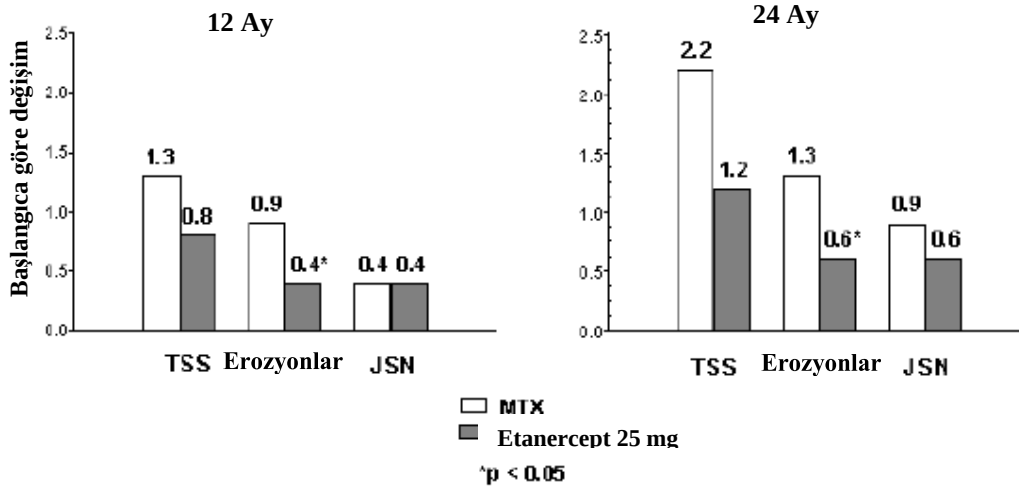
Etanerceptin sonlandırılması ardından artrit semptomları genellikle bir ay içinde geri dönmüştür. Açık etiketli çalışmaların sonuçları temelinde, 24 aya kadar tedaviye ara verilip ardından etanercept tedavisine tekrar başlanması, tedaviye ara verilmeden etanercept alan hastalarınkine benzer yanıtlarla sonuçlanmıştır. Açık etiketli uzatma çalışmalarında, hastalar ara vermeden etanercept 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 etanerceptin etkililiği metotreksat ile karşılaştırılmıştır. 24 aya kadar haftada iki kez subkütan (SC) yolla 10 mg veya 25 mg dozlarda etanercept uygulanmıştır. Metotreksat dozları, çalışmanın ilk 8 haftasında 7,5 mg/haftadan 20 mg/haftaya arttırılmış ve 24 aya kadar devam etmiştir. Etanercept 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. Etanercept 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 etanercept dozu, 25 mg doza kıyasla yapısal hasar üzerinde tutarlı şekilde daha az etki göstermiştir. Etanercept 25 mg hem 12 hem de 24 ayda erozyon skorları açısından metotreksata göre anlamlı olarak üstün olmuştur.

Metotreksat ve etanercept 25 mg arasında TSS ve JSN'deki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.

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



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

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

12 Ayda Klinik Etkililik Bulguları: 6 Ay ile 20 Yıl Süreyle RA Olan Hastalarda Etanercept, Metotreksat ve Metotreksatla Kombinasyon Halinde Etanerceptin Karşılaştırılması

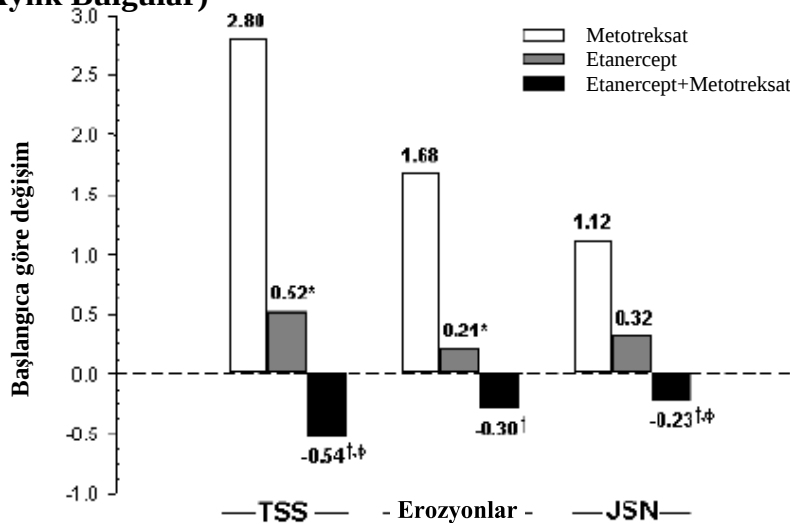
Sonlanım noktası	Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR Yanıtları^a			
ACR 20	%58,8	%65,5	%74,5 ^{†,Φ}
ACR 50	%36,4	%43,0	%63,2 ^{†,Φ}
ACR 70	%16,7	%22,0	%39,8 ^{†,Φ}
DAS			
Başlangıç skoru ^b	5,5	5,7	5,5
52. Hafta skoru ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,Φ}

Remisyon ^c	%14	%18	%37 ^{†,Φ}
HAQ			
Başlangıç	1,7	1,7	1,8
52. Hafta	1,1	1,0	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: † = Etanercept + metotreksat ile metotreksat karşılaştırması için p < 0,05 ve Φ = Etanercept + metotreksat ile Etanercept karşılaştırması için p < 0,05.

12 aydaki radyografik progresyon metotreksat grubundakine göre etanercept 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 ıla 20 Yıl Süreyle RA Olan Hastalarda Etanercept, Metotreksat ve Metotreksatla Kombinasyon Halinde Etanerceptin Karşılaştırılması (12 Aylık Bulgular)



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

Etanercept monoterapisine ve metotreksat monoterapisine kıyasla metotreksatla kombinasyon halinde etanercept için belirgin avantajlar 24 ay sonra da gözlenmiştir. Benzer şekilde, metotreksat monoterapisine kıyasla etanercept monoterapisini için belirgin avantajlar 24 ay sonra da gözlenmiştir.

Herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılan tüm hastaların progresyon gösterdiği kabul edilen bir analizde, metotreksatla kombinasyon halinde etanercept grubunda 24 ayda progresyon olmayan (TSS değişimi ≤0,5) hastaların oranı, tek başına etanercept ve tek başına metotreksat gruplarına kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %62, %50 ve %36; p<0,05). Tek başına etanercept 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 etanercept 50 mg'ın (iki adet 25 mg SC enjeksiyon) güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 53 hasta plasebo, 214 hasta haftada bir kez etanercept 50 mg ve 153 hasta haftada iki kez etanercept 25 mg almıştır. Her iki etanercept tedavi rejiminin güvenlilik ve etkililik profilleri 8. haftada RA'nın belirti ve semptomları açısından benzer bulunmuştur; 16. haftada, iki etanercept uygulaması arasında fark gözlenmemiştir. Tek doz 50 mg/mL etanercept enjeksiyonu aynı anda iki adet 25 mg/mL enjeksiyon ile bioeşdeğer bulunmuştur.

Psöriatik artritli yetişkin hastalar

Etanerceptin 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 NSAID (%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 etanercept (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	Etanercept ^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	1	9 ^c
PsARC		
3 Ay	31	72 ^b
6 Ay	23	70 ^b

a: haftada iki kez 25 mg Etanercept SC
b: $p < 0,001$, Etanercepte karşı plasebo
c: $p < 0,01$, Etanercepte karşı plasebo

Etanercept alan psöriatik artritli hastalar arasında, klinik yanıtlar ilk ziyaret zamanında (4 hafta) belirgin olmuş ve 6 ay tedavi boyunca korunmuştur. Etanercept, 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, etanercept 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, etanercept grubunda 12 ayda progresyon olmayan (TSS değişimi $\leq 0,5$) hastaların oranı plasebo grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %73 ve %47; $p \leq 0,001$). Etanerceptin 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	Etanercept
Süre	(n=104)	(n=101)
12 Ay	1,00 (0.29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standart hata a: $p = 0,0001$		

Etanercept 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 etanerceptin 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

Etanerceptin etkililiği haftada iki kez 25 mg etanercept ile plasebonun karşılaştırıldığı 3 randomize, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 401 hasta yer almış, bu hastaların 203'ü etanercept 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, NSAID veya kortikosteroid alan hastalar bu ilaçlara stabil dozlarda devam edebilmiştir. Omurgası tamamıyla ankiloz olmuş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 138 hastaya 6 ay boyunca haftada iki defa subkütan olarak 25 mg etanercept (romatoid artrit olan hastalarda doz belirleme çalışmaları temelinde) veya plasebo uygulanmıştır.

Etkililiğin primer ölçütü (ASAS 20), 4 ASAS kriterinin (hasta global değerlendirme, 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, etanercept 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	Etanercept 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, Etanercepte karşı plasebo		
b: p=0,002, Etanercepte karşı plasebo		

Etanercept 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 etanercept ile haftada iki kez uygulanan 25 mg etanerceptin 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

Çalışma 1

Non-radyografik aksiyel spondiloartritli (nr-AxSpA) hastalarda etanerceptin 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'a yetersiz yanıtı veya intoleransı olması gerekiyordu. Çift-kör periyod sırasında hastalar 12 hafta boyunca haftada bir kez etanercept 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 etanercept aldıkları bir açık etiketli dönem takip etmiştir. Başlangıçta ve 12. ve 104. haftada inflamasyonu değerlendirmek için sakroiliak eklem ve omurganın MRI sonuçları incelenmiştir.

Etanercept 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*	Etanercept N=103 ila 105*
ASAS**40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^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 Etanercept ile plasebo arasında

12. haftada etanercept 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, etanercept ile tedavi edilen hastalarda 3,8 (n=95), plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,8 (n=105) olmuştur (p<0,001). 104. haftada etanercept 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.

Etanercept; 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.

Etanercept 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 güvenilirlik bulgusu göstermemiştir. 104. haftada 8 hasta aksiyal spondiloartropatiyi işaret eden modifiye New York kriterlerine göre spinal X-ray'de bilateral Kademe 2 skoruna ilerlemiştir.

Çalışma 2

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 etanerceptin etkililiği, doğrudan karşılaştırmalı çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bunun yerine, etanerceptin 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 çalışmadır. 112 hasta, 24 hafta boyunca haftada iki kez 25 mg etanercept (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. Etanercept, 6 ardışık ay boyunca haftada bir 25 mg, haftada iki 25 mg veya haftada iki 50 mg dozlarında uygulanmıştır. Çift kör tedavi döneminin ilk 12 haftası boyunca hastalar plasebo veya yukarıdaki üç etanercept dozundan birini almıştır. 12 haftalık tedaviden sonra plasebo grubundaki hastalar körleştirilmiş etanercept 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 etanercept veya plasebo almıştır ve ardından tüm hastalar ilave 24 hafta boyunca haftada iki kez açık etiketli 25 mg etanercept 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 etanercept veya plasebo almıştır ve ardından tüm hastalar ilave 12 hafta boyunca haftada bir kez açık etiketli 50 mg etanercept almıştır.

1. Çalışmada, plasebo verilen gruba (%2) kıyasla etanercept tedavisi uygulanan grupta (%30) anlamlı şekilde daha yüksek oranda hasta 12. haftada PASI 75 yanıtı elde etmiştir ($p < 0,0001$). 24. haftada, etanercept 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	Etanercept				Plasebo	Etanercept		Plasebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		25 mg QW	50 mg QW
	n = 166 12 hafta	n = 162 12 hafta	n = 162 24 hafta ^a	n = 164 12 hafta	n = 164 24 hafta ^a	n = 193 12 hafta	n = 196 12 hafta	n = 196 12 hafta	n = 46 12 hafta	n = 96 12 hafta	n = 90 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 ≤0,0001, plaseboya kıyasla

- a. 2. ve 4. çalışmalarda, başlangıçtaki plasebo grubunun 13. haftadan 24. haftaya kadar haftada bir kez Etanercept 25 mg BIW veya 50 mg almaya başlaması nedeniyle 24. haftada plaseboya istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.
- b. Dermatolog Statik Global Değerlendirmesi. Temiz veya neredeyse temiz, 0 ila 5 değerli bir ölçekte 0 veya 1 olarak tanımlanmıştır.

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

2. Çalışma, en az %50 PASI yanıtına ulaşan hastaların 24. haftada tedavi kesildikten sonra da gözlendiği ilaçsız bir dönem içermiştir. Hastalar, rebound oluşumu (PASI başlangıcın $\geq$ %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 etanercept ile tekrar tedavinin yararını destekleyen kanıtlar vardır.

3. Çalışmada, başlangıçta haftada iki kez 50 mg'ye randomize edilen ve 12. haftada etanercept 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, etanercept 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.

Etanerceptin 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.

ERELZİ'ye karşı antikorlar

Etanercepte karşı antikorlar, etanercept 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.

Pediyatrik popülasyon

JİA'lı pediyatrik hastalar

Etanerceptin güvenliliği ve etkililiği, farklı juvenil idiyopatik artrit başlangıç tipleri olan (poliartrit, oligoartrit, sistemik başlangıçlı) poliartriküler 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 poliartriküler 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) almaya devam etmiştir. Birinci bölümde bütün hastalar haftada iki defa subkütan olarak 0,4 mg/kg (tek dozda maksimum 25 mg) etanercept almıştır. İkinci bölümde 90. günde klinik yanıt olan hastalar etanercepte 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 etanercepte 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 etanercept alan hastalarda $\geq$ 116 gün ve plasebo alan hastalarda 28 gündür. 90 günde klinik yanıt veren ve çalışmanın 2. bölümüne geçen hastalardan, etanercept 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 etanercept 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 etanercept monoterapisinin (n=103), etanercept artı metotreksatın (n=294) veya metotreksat monoterapisinin (n=197) uzun dönem güvenliliği değerlendirilmiştir. Genel olarak, tek başına metotreksata kıyasla etanercept uygulanan hastalarda enfeksiyonlar daha yaygın bildirilmiştir (%2'ye karşı %3,8) ve etanercept 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.

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

Plak psöriazisli pediyatrik hastalar

Etanerceptin etkililiği, orta ila şiddetli plak psöriazisli (vücut yüzeyi alanının $\geq 10\%$ 'unu kapsayan sPGA skoru ≥ 3 ve PASI ≥ 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 etanercept 0,8 mg/kg (50 mg'ye kadar) veya plasebo almıştır. 12. haftada, plaseboya randomize edilen hastalara kıyasla etanercept tedavisine randomize edilen daha fazla hastada pozitif etkililik yanıtı (örn. PASI 75) gözlenmiştir.

12 Haftada Pediyatrik Plak Psöriazis Sonuçları		
	Etanercept 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 etanercept 0,8 mg/kg (50 mg'ye kadar) almıştır. Açık etiketli dönem boyunca gözlenen yanıtlar, çift kör dönemde gözlenene benzer olmuştur.

Randomize tedavinin olmadığı dönemde, etanercepte yeniden randomize olmuş hastalarla karşılaştırıldığında hastalığı kötüleşen plaseboya randomize olmuş hastalar (PASI 75 yanıtının kaybolması) önemli ölçüde daha fazladır. Devam eden tedavi ile yanıtlar 48 haftaya kadar korunmuştur.

Haftada bir kez etanercept 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 pediyatrik hastada açık etiketli bir uzantı çalışmasında değerlendirilmiştir. Etanercept ile uzun dönem deneyimler genellikle orijinal 48 haftalık çalışmaya benzer olmuştur ve herhangi bir yeni güvenlik bulgusu ortaya koymamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Etanercept serum değerleri, ELISA-reaktif bozunma ürünlerini ve aynı zamanda ana bileşiği algılayabilen bir Enzim-Bağılantılı İmmünosorbent Testi (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

Emilim:

Etanercept, subkütan (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 etanercept 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.

Kararlı durumda ortalama serum konsantrasyon profilleri, haftada bir kere 50 mg etanercept uygulanan (n=21) ve haftada iki kere 25 mg etanercept 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 etanercept enjeksiyonu, aynı anda uygulanan iki 25 mg/ml enjeksiyonu ile biyoeşdeğer bulunmuştur.

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Etanercept vücuttan yavaş yavaş itrah edilir. Yarılanma ömrü, yaklaşık 70 saattir. Romatoid artritli hastalarda klerens hızı 0,066 litre/saat olup bu değer klerens hızı 0,11 litre/saat olan sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis hastalarında etanerceptin farmakokinetik özellikleri benzerdir.

Kadınlar ve erkekler arasında belirgin farmakokinetik farklılıklar bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon

JİA'lı hastalar:

Etanercept ile yürütülen bir poliartiküler juvenil idiyopatik artrit çalışmasında, 69 hastaya (4-17 yaş arası) 3 ay süreyle haftada iki kez 0,4 mg etanercept/kg uygulanmıştır. Serum konsantrasyon profilleri, erişkin romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer bulunmuştur. En küçük yaş grubundaki çocuklarda (4 yaş) klerens, daha büyük çocuklara (12 yaş) ve erişkinlere kıyasla azalmıştır. Doz simülasyonu, daha büyük çocuklarda (10-17 yaş arası) serum düzeylerinin erişkinlere yakın olacağını, buna karşılık küçük çocuklarda önemli ölçüde daha düşük düzeyler görüleceğini düşündürmektedir.

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 etanercept alan) görülenlere benzer bulunmuştur. Bu serum konsantrasyonları, haftada 2 kez 25 mg etanercept alan erişkin plak psöriazis hastalarında görülenlere benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

2000 mg/kg tek subkütan veya 1000 mg/kg tek intravenöz dozu takiben fare ve sıçanlarda etanercept 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) subkütan etanercept uygulaması doz-limitleyici veya hedef organ toksisitesi göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit, susuz
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum klorür
Sukroz
L-lisin HCl
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

ERELZİ'nin raf ömrü, 2°C-8°C arasındaki saklama koşullarında 30 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Enjektörleri ışıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

ERELZİ 25°C'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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ERELZİ Kalem 50 mg tek kullanımlık kullanıma hazır şırınga içerir. Kalem (SensoReady Pen) 1,0 mL çözelti içeren paslanmaz çelik 27 gauge iğne ve kauçuk iğne kapağına sahip şeffaf Tip I cam enjektörden oluşmaktadır.

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

Enjeksiyon öncesi, tek kullanımlık ERELZİ kalemin oda sıcaklığına ulaşması için (yaklaşık 15-30 dakika) beklenir. Bu sırada iğne muhafazası çıkarılmamalıdır. Kalemin içindeki çözelti saydam kontrol penceresinden incelenmelidir. Çözelti berrak ile hafif opalesan arası, renksiz veya soluk sarı renkte olmalıdır ve küçük şeffaf veya beyaz renkte protein partikülleri içerebilir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz GmbH, Kundl /Avusturya adına
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No:6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/405

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ