

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Enbrel®
Etanercept
Solución
25 mg, 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Enbrel®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Etanercept

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución Inyectable

Fórmula para frasco ampula

Cada frasco ampula con liofilizado
contiene:

<i>Etanercept</i>	25 mg	50 mg
Excipiente c.b.p	1 frasco	
La jeringa con diluyente contiene:		
Agua inyectable	1.0 mL	

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene

<i>Etanercept</i>	25 mg
Excipiente c.b.p	0.5 mL

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene:

<i>Etanercept</i>	50 mg
Excipiente c.b.p	1.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico c.s	

Fórmula para pluma prellenada

Cada pluma prellenada contiene:

<i>Etanercept</i>	50 mg
Excipiente c.b.p	1.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico	

Etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral humano (RFNT) p75 Fc, producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero de ovario de hámster Chino (OHC). Etanercept es un dímero de una proteína quimérica

creada por ingeniería genética al fusionar el dominio de unión del ligando extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral humano-2 (RFNT2 /p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana. El componente Fc de etanercept contiene la unión principal de la región, de CH₂, y de CH₃, pero no la región CH₁ de la IgG1.

Solubilidad: Etanercept es soluble en agua

Peso molecular (aparente) 150 kilodaltones

Los frascos ampola contienen un polvo liofilizado para preparar una solución inyectable.
Polvo y diluyente para preparar solución inyectable.

La solución reconstituida de etanercept es clara e incolora, con un pH de 7.4 ± 0.3 .

Solución inyectable en jeringa prellenada y pluma prellenada.

La solución para inyección en la jeringa prellenada y pluma prellenada es clara a ligeramente opalescente, incolora o amarillo pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o translúcidas, con un pH de 6.3 ± 0.2 .

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

• **Artritis reumatoide**

Etanercept está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa e inhibir la progresión del daño estructural de la articulación. Etanercept puede iniciarse en combinación con metotrexato (MTX) o utilizarse solo.

Etanercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores la enfermedad (FARME) incluyendo metotrexato (a menos que esté contraindicado), han demostrado ser inadecuados.

• **Artritis idiopática juvenil**

En el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular en niños y adolescentes desde los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más FARME ha demostrado ser inadecuada.

• **Artritis psoriásica**

Etanercept está indicado para reducir signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede usarse en combinación con metotrexato en pacientes adultos que no responden adecuadamente a metotrexato como agente único.

• **Espondilitis anquilosante**

Enbrel[®] está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

• **Psoriasis en placas**

En el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos (18 años o mayores) que son candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia.

◆ **Psoriasis en placas pediátrica**

Etanercept está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica severa en niños y adolescentes desde la edad de 6 años que son controlados inadecuadamente por, o son intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapias.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN

Etanercept es una forma soluble dimérica del receptor p75 FNT (factor de necrosis tumoral) que puede unirse a dos moléculas de FNT. Etanercept inhibe la unión tanto de FNT (FNT_α) como de linfotóxina alfa [LT_α] (FNT_β) a los receptores FNT de la superficie celular, volviendo así biológicamente inactivo al FNT y previniendo las respuestas celulares mediadas por FNT. FNT es una citocina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes adultos con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. FNT y LT_α son expresados en pacientes con artritis idiopática juvenil. Se encuentran niveles elevados de FNT en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis crónica juvenil y en ambos el sinovio y las placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica. También se han encontrado niveles elevados de FNT en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En la psoriasis en placas la infiltración por células inflamatorias incluyendo linfocitos T conlleva a niveles más altos de FNT en las lesiones psoriásicas comparado con los niveles en piel sin lesiones. Dos receptores de FNT diferentes (RFNTs), una proteína de 55 kilodaltones (p55) y una proteína de 75 kilodaltones (p75) existen de manera natural como moléculas monoméricas sobre las superficies celulares y en formas solubles. Etanercept también puede modular las respuestas biológicas controladas por las moléculas en cascada adicionales (p.ej., citocinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por el TNF. Etanercept inhibe la actividad del FNT *in vitro* y se ha demostrado que afecta varios modelos animales de inflamación, incluyendo la artritis inducida por colágeno en ratones.

Propiedades Farmacocinéticas.

● **Absorción**

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección SC, alcanzando su concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es de 76%.

● **Distribución**

Después de una dosis única SC de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima promedio observada en voluntarios sanos fue de 1.65 ± 0.66 µg /mL, y el área bajo la curva fue de 235 ± 96.6 µg•hr /mL. La proporcionalidad de la dosis no ha sido evaluada formalmente, pero no hay una saturación aparente de la depuración a lo largo del rango de dosificación.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración subcutánea es de 13.9 ± 9.4 L.

Después de la dosificación continua a pacientes con AR (n = 25) con etanercept durante 6 meses con 25 mg de etanercept dos veces por semana, el nivel mediano observado fue de 3.0 /mcg /mL (intervalo 1.7 a 5.6 mcg /mL). Con base en la disponibilidad de los datos, cada paciente puede presentar un aumento de dos a cinco veces en los niveles séricos con la dosificación repetida.

● **Eliminación**

Etanercept es depurado lentamente del cuerpo. La vida media es larga, de aproximadamente 80 horas.

La depuración es de aproximadamente 175 ± 116 mL /hr en pacientes con artritis reumatoide y de 131 ± 81 mL /hr en voluntarios sanos.

Después de la administración de etanercept radiomarcado a pacientes y voluntarios, la radioactividad se elimina por la orina.

- **Insuficiencia renal o hepática**

Aunque hay eliminación de radioactividad por la orina después de la administración de etanercept radiomarcado a pacientes y voluntarios sanos, no se observaron concentraciones elevadas de etanercept en pacientes con insuficiencia renal o hepática aguda. La presencia de insuficiencia renal o hepática no deberá requerir un cambio en la dosificación.

- **Género**

No hay ninguna diferencia farmacocinética aparente entre hombres y mujeres.

- **Relación concentración-efecto**

Concentraciones séricas de equilibrio de 1 a 2 mg/L de etanercept se asocian con un efecto óptimo, y son obtenidas con dosis de 25 mg dos veces por semana. En un estudio cruzado, abierto, de dosis única, dos tratamientos, en 28 pacientes sanos, etanercept administrado como una inyección sola de 50 mg/mL se encontró que era equivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.

Propiedades Farmacodinámicas.

EFICACIA CLÍNICA

Esta sección presenta datos de cuatro estudios en adultos con artritis reumatoide, 2 estudios en artritis idiopática juvenil, un estudio en adultos con artritis psoriásica, 4 estudios en adultos con espondilitis anquilosante, 3 estudios en adultos con psoriasis en placas y 2 estudios en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

- **Pacientes adultos con artritis reumatoide**

La eficacia de Enbrel[®] se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa que no respondieron al tratamiento con por lo menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) pero no más de cuatro. Las dosis de 10 mg o 25mg de Enbrel[®] o placebo se administraron por vía subcutánea dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado se expresaron en porcentaje de mejoría en la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés).

Las respuestas ACR 20 y 50 fueron mayores en pacientes tratados con Enbrel[®] a los 3 y 6 meses que en pacientes tratados con placebo (ACR 20; Enbrel[®] 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR 50: Enbrel[®] 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses respectivamente; $p < 0.01$ Enbrel[®] frente a placebo en todos los puntos de medición para ambas respuestas ACR 20 y ACR 50).

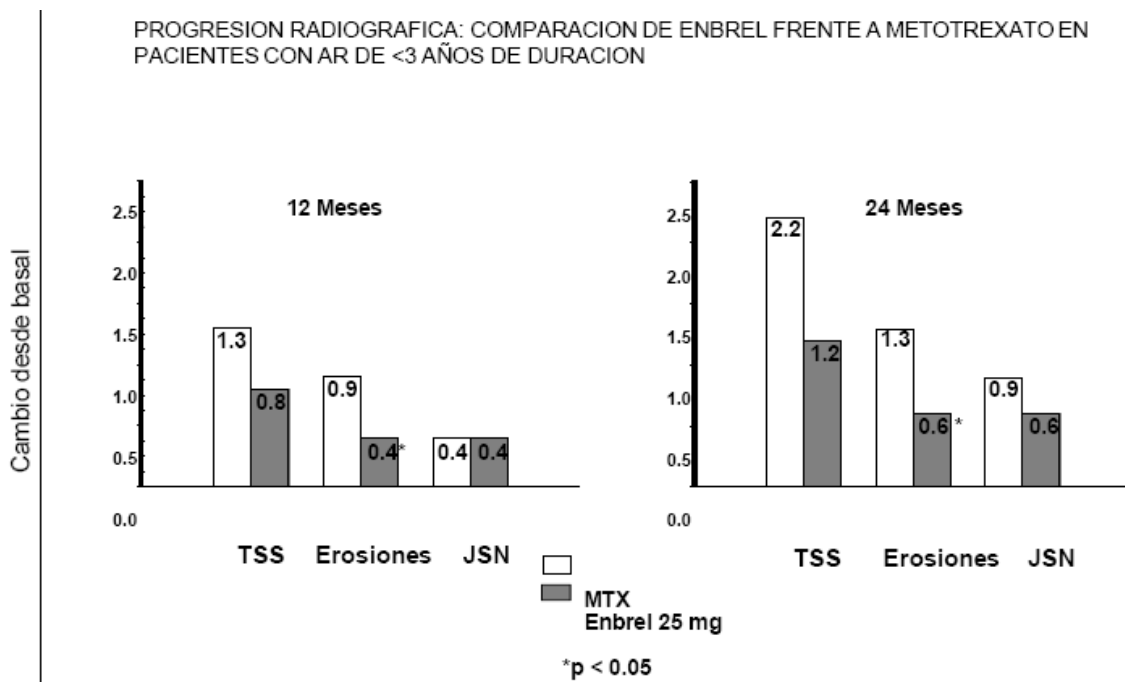
Aproximadamente 15% de los sujetos que recibió Enbrel[®] alcanzó una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6 comparado con menos del 5% de los sujetos en el brazo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel[®], por lo general las respuestas clínicas aparecieron en 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento y casi siempre ocurrieron a los 3 meses. Se observó una respuesta a la dosis; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre placebo y 25 mg, Enbrel[®] fue significativamente mejor que placebo en todos los componentes de los criterios ACR así como otras determinaciones de actividad de la enfermedad de artritis reumatoide no incluida en los criterios de respuesta ACR, como rigidez matutina. El Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ), que incluyó discapacidad, vitalidad, salud mental, estado de salud general y subdominios

del estado de salud asociado con artritis se aplicó cada 3 meses durante el estudio. Todos los subdominios del HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel® comparado con los controles a los 3 y 6 meses.

Después de suspender Enbrel®, por lo general los síntomas de artritis se volvieron a presentar en un mes. La reintroducción del tratamiento con Enbrel® después de haberlo suspendido hasta por 24 meses produjo las mismas respuestas que aquellas de los pacientes que recibieron Enbrel® sin interrupción del tratamiento con base en resultados de estudios abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuas hasta por 10 años en estudios de extensión de tratamiento abiertos en pacientes que recibieron Enbrel® sin interrupción.

La eficacia de Enbrel® se comparó con metotrexato en un segundo estudio aleatorizado, controlado con activo con evaluaciones radiográficas ciegas como punto final primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (<3 años de duración) que nunca habían recibido tratamiento con metotrexato. Dosis de 10 mg o 25 mg de Enbrel® se administraron por vía SC dos veces a la semana hasta por 24 meses. Las dosis de metotrexato se escalaron de 7.5 mg/semana a un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del estudio y se continuaron hasta por 24 meses. La mejoría clínica que incluyó el inicio de acción en 2 semanas con Enbrel® 25 mg fue similar al observado en estudios previos y se mantuvo hasta por 24 meses. En base a esto, los pacientes tuvieron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones en el HAQ promedio de 1.4 a 1.5. El tratamiento con Enbrel® 25 mg causó una mejoría sustancial a los 12 meses, con aproximadamente 44% de los pacientes alcanzando un puntación HAQ normal (menor a 0.5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio.

En este estudio, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio en la Puntuación Total de Sharp (TSS) y sus componentes, la puntuación de la erosión y puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés). Las radiografías de manos/muñecas y pies se interpretaron en la basal y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel® de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel® 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en las puntuaciones de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y JSN no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel® 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.



En otro estudio controlado con activo, doble ciego, aleatorizado, la eficacia clínica, seguridad y progresión radiográfica en pacientes con AR tratados con Enbrel® solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7.5 a 20 mg a la semana, mediana de la dosis 20 mg) y la combinación de Enbrel® y metotrexato iniciada concomitantemente se compararon en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria al tratamiento con 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARME) por lo menos distinto del metotrexato.

Los pacientes en el grupo de Enbrel® en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 significativamente mayores y mejoría en las puntuaciones DAS y HAQ a las 24 y 52 semanas que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento individual (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel® en combinación con metotrexato, comparado con la monoterapia tanto de Enbrel® como de metotrexato.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ENBREL® vs. METOTREXATO frente a ENBREL® EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

Punto final	Metotrexato (n = 228)	Enbrel® (n = 223)	Enbrel® + Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR^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			
Puntuación basal ^b	5.5	5.7	5.5
Puntuación semana 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,Φ}
Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†,Φ}
HAQ			
Basal	1.7	1.7	1.8
Semana 25	1.1	1.0	0.8 ^{†,Φ}

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el estudio se consideraron como pacientes que no respondieron al tratamiento.

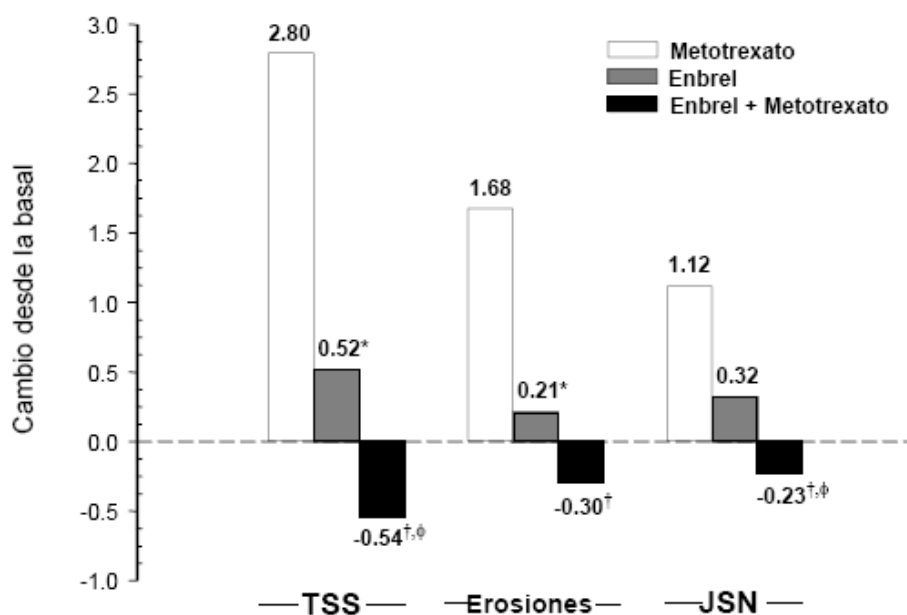
b: Los valores PA la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad (DAS, por sus siglas en inglés) son medias.

c: La remisión se define como DAS <1.6

Valores p de comparación de pares: † = p < 0.05 para comparaciones de Enbrel® + metotrexato contra metotrexato y Φ = p < 0.05 para comparaciones de Enbrel® + metotrexato contra Enbrel®

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de Enbrel que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que en cualquier grupo de monoterapia en la progresión radiográfica más lenta (ver la siguiente figura).

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL® FRENTE A METOTREXATO FRENTE A ENBREL® EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN (RESULTADOS A LOS 12 MESES)



Valores p de comparación de pares: * = $p < 0.05$ para comparaciones de Enbrel frente a metotrexato, † = $p < 0.05$ para comparaciones de Enbrel + metotrexato frente a metotrexato y φ = $p < 0.05$ para comparaciones de Enbrel + metotrexato frente a Enbrel

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel® en combinación con metotrexato, comparado con la monoterapia tanto de Enbrel® como de metotrexato. De forma similar, también se observaron ventajas significativas del tratamiento con Enbrel® como monoterapia, comparado con la monoterapia con metotrexato después de 24 meses.

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio TSS < 0.5) a los 24 meses era mayor en el grupo Enbrel® en combinación con metotrexato en comparación con los grupos de monoterapia con Enbrel® y metotrexato solo (62%, 50% y 36%, respectivamente; $p < 0.05$). La diferencia entre los grupos de Enbrel® solo y metotrexato solo también fue significativa ($p < 0.05$). Las tasas de ausencia de progresión entre los pacientes del estudio que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de un 78%, 70% y 61%, respectivamente.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel® (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo con 420 pacientes con AR activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 recibieron 50 mg de Enbrel® una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos esquemas de tratamiento de Enbrel® fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a signos y síntomas de AR; los datos a 16 semanas mostraron comparabilidad (no inferioridad) entre los dos esquemas.

• Población pediátrica con artritis idiopática juvenil

La seguridad y eficacia de etanercept se evaluaron en un estudio de dos partes en 69 niños con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil. Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa refractaria o intolerante a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único fármaco antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día o máximo 10 mg). En la parte 1, todos los pacientes recibieron 0.4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea, dos veces a la semana. En la

parte 2, los pacientes con respuesta clínica el día 90 fueron aleatorizados para continuar recibiendo etanercept o recibir placebo durante cuatro meses y se evaluaron para el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la ACR Pedi 30, definida como $\geq 30\%$ de mejoría en al menos 3 de los 6 criterios y empeoramiento de $\geq 30\%$ en no más de uno de los seis criterios principales JRA, incluyendo recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluaciones globales por un médico y el paciente/padre, evaluación funcional y VSG. El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento $\geq 30\%$ en tres de los seis criterios de la JRA y mejoría $\geq 30\%$ en no más de uno de los seis criterios y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 pacientes (74%) demostraron respuesta clínica y entraron en la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 (24%) de los que continuaron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) de los que recibieron placebo ($p=0.007$). Desde el inicio de la parte 2, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue ≥ 116 días para los pacientes que recibieron etanercept y 28 días para los que recibieron placebo. Cada componente de los criterios principales empeoró en el brazo que recibió placebo y permanecieron estables o mejoraron en el brazo que continuó con etanercept. Los datos sugieren la posibilidad de una tasa de brote más alto entre aquellos pacientes con una VSG basal más alta. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la parte 2 del estudio, algunos de los que continuaron con etanercept continuaron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En pacientes con artritis idiopática juvenil no se han realizado estudios para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con etanercept en aquellos que no respondieron después de 3 meses haber iniciado el tratamiento con etanercept. Adicionalmente, no se han realizado estudios para evaluar los efectos de la discontinuación o la reducción de la dosis recomendada de etanercept después de su uso a largo plazo en pacientes con AIJ. Se evaluó la seguridad de etanercept a largo plazo de la monoterapia con etanercept ($n=103$), etanercept mas metotrexato ($n=294$) o metotrexato en monoterapia ($n=197$) hasta por 3 años en una población de 594 niños de 2 a 18 años de edad con artritis idiopática, de los cuales 39 tenían de 2 a 3 años de edad. En general, se reportaron infecciones más frecuentes en pacientes tratados con etanercept en comparación con metotrexato solo (3.8% versus 2%), y las infecciones asociadas con el uso de etanercept fueron de naturaleza más severa.

• **Pacientes adultos con artritis psoriásica**

La eficacia de Enbrel[®] se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones edematizadas y ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación) en al menos una de las siguientes formas: (1) compromiso interfalángico distal (DIP); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) artropatía tipo espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión blanco para calificar ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINEs (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que en ese momento estaban siendo tratados con metotrexato (estables durante ≥ 2 meses) podían continuar con una dosis estable de ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis por vía subcutánea de 25 mg de Enbrel[®] (con base en los resultados de estudios de hallazgo de dosis de pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el estudio doble ciego, los pacientes pudieron participar en un estudio de extensión abierto, a largo plazo durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que lograron una respuesta ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejoría en los Criterios de Respuesta de Artritis Psoriásica (PsARC, por sus siglas en inglés). Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

Respuesta de la artritis psoriásica	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^{®a} n = 101
ACR 20		
Mes 3	15	59 ^b
Mes 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mes 3	4	38 ^b
Mes 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mes 3	0	11 ^b
Mes 6	1	9 ^c
PsARC		
Mes 3	31	72 ^b
Mes 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel[®] SC dos veces a la semana

b: p < 0.001, Enbrel[®] frente a placebo

c: p < 0.01, Enbrel[®] frente a placebo

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel[®] fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de 6 meses de tratamiento. Enbrel[®] fue significativamente mejor que placebo en todas las determinaciones de actividad de la enfermedad (p < 0.001) y las respuestas fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica en cada punto de medición utilizando el índice de discapacidad del HAQ. La puntuación del índice de discapacidad mejoró significativamente en todos los puntos de medición en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel[®] en relación con los tratados con placebo (p < 0.001).

En el estudio de artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Las radiografías de manos/muñecas y pies se interpretaron en la basal y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se presenta a continuación, se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no presentó progresión (cambio TSS ≤ 0.5) a los 12 meses era mayor en el grupo de Enbrel[®] comparado con el grupo placebo (73% contra 47%, respectivamente; p<0.001). El efecto de Enbrel[®] sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con compromiso poliarticular simétrico se observó una desaceleración del desarrollo de daño en las articulaciones periféricas.

Alteración promedio (EE) anualizada a partir del valor basal en la Puntuación Total de Sharp

Tiempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mes 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

EE = error estándar.

A: p= 0.0001

El tratamiento con Enbrel[®] resultó en la mejoría de la función física durante el periodo doble ciego, y este beneficio se mantuvo durante la exposición a largo plazo hasta por 2 años.

No existe suficiente evidencia sobre la eficacia de Enbrel[®], en los pacientes que presentan artropatías tipo espondilitis anquilosante y artritis psoriásica mutilante debido al reducido número de pacientes estudiados.

No se ha realizado ningún estudio en pacientes con artritis psoriásica, utilizando el esquema de dosificación de 50 mg una vez a la semana. La evidencia sobre la eficacia del esquema de

dosificación de una vez a la semana en esta población de pacientes se ha basado en los datos procedentes del estudio realizado en pacientes con espondilitis anquilosante.

• **Pacientes adultos con espondilitis anquilosante**

La eficacia de Enbrel® se evaluó en espondilitis anquilosante en 3 estudios doble ciego, aleatorizados, en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana con la administración de placebo. Un total de 401 pacientes se incluyeron de los cuales 203 se trataron con Enbrel®. El más grande de estos estudios (n=277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y tenían espondilitis anquilosante activa definida como según las puntuaciones de la escala visual análoga (EVA) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina más puntuaciones EVA de ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; promedio de los valores de la EVA para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas sobre el Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante (BASFI, por sus siglas en inglés). Los pacientes que recibieron FARMES, AINes o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron 2 veces a la semana dosis por vía subcutánea de 25mg de Enbrel® (con base en los resultados de estudios de hallazgo de dosis de pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses en 138 pacientes.

La determinación primaria de eficacia (ASAS 20) supuso una mejoría $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y no deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con una mejoría del 50% y del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel® dio como resultado mejorías significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, en tan sólo dos semanas de haber iniciado el tratamiento.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO		
	Porcentaje de pacientes	
Respuesta de la Espondilitis anquilosante	Placebo N= 139	Enbrel® N= 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: p<0.001, Enbrel® frente a placebo		
b: p = 0.002, Enbrel® frente a placebo		

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel®, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de 6 meses de tratamiento. Con base en las respuestas fueron similares en pacientes que estaban o no recibiendo tratamientos concomitantes.

En dos estudios más pequeños de espondilitis anquilosante se obtuvieron resultados similares.

En un cuarto estudio, se evaluaron la seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel® (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana frente a Enbrel® administrado dos veces a la semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes con espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y eficacia de los esquemas de 50 mg una vez a la semana y 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

• **Pacientes adultos con psoriasis en placas**

La seguridad y eficacia de Enbrel® en pacientes con psoriasis en placas se evaluaron en tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. El punto final primario de eficacia en los tres estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzó un PASI de 75 (es decir, por lo menos un 75% de mejoría en el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis desde la basal) a las 12 semanas.

El estudio 1 fue Fase 2 en pacientes con psoriasis en placas activa pero clínicamente estable que comprometía >10% de la superficie corporal y tenían ≥18 años de edad. Ciento doce pacientes (112) se distribuyeron al azar para recibir una dosis de 25 mg de Enbrel® (n=57) o placebo (n=55) dos veces a la semana durante 24 semanas.

En el estudio 2 se evaluaron a 652 pacientes con psoriasis en placas crónica utilizando los mismos criterios de inclusión que el estudio 1 con la adición de un Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) mínimo de 10 en la selección. Enbrel® se administró a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante los siguientes 6 meses. En el transcurso de las primeras 12 semanas, los pacientes en el grupo de placebo empezaron el tratamiento con Enbrel® de forma ciega (25 mg dos veces a la semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activo continuaron hasta la semana 24 bajo la misma dosis con la que originalmente se distribuyeron al azar.

En el estudio 3 se evaluaron a 583 pacientes y se aplicaron los mismos criterios de inclusión que el estudio 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel®, o placebo dos veces por semana durante 12 semanas y luego todos los pacientes recibieron en forma abierta 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana durante otras 24 semanas.

En el estudio 1, el grupo tratado con Enbrel® tuvo una proporción significativamente más alta de pacientes con una respuesta PASI 75 en la semana 12 (30%) comparado con el grupo tratado con placebo (2%) (p<0.0001). A las 24 semanas, 56% de los pacientes en el grupo tratado con Enbrel® había alcanzado PASI 75 comparado con 5% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados clave de los estudios 2 y 3 se muestran a continuación.

RESPUESTAS DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3								
	Estudio 2					Estudio 3		
	Placebo	Enbrel® 25 mg BIS	50 mg BIS			Placebo	Enbrel® 25 mg BIS	50 mg BIS
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196
Respuesta	Sem 12	sem 12	sem 24	sem 12	sem 24	sem 12	sem 12	sem 12
PASI 50 (%)	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75 (%)	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA limpio o casi limpio ^b	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p≤0.0001 comparado con placebo

a. No se hicieron comparaciones estadísticas con placebo en la semana 24 en el Estudio 2 debido a que el grupo original de placebo empezó recibiendo Enbrel® 25 mg dos veces a la semana (BIS) de la semana 13 a la 24.

b. La Evaluación Dermatológica Global Estática (DSGA) Limpia o casi limpia definida como 0 ó 1 en una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron Enbrel[®], se obtuvieron respuestas aparentes significativas relativas al placebo en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

El estudio 2 tuvo también un periodo de suspensión del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Se observaron los pacientes fuera de tratamiento en cuanto a la posibilidad de recurrencia (PASI \geq 150% desde la visita basal) y en cuanto al tiempo de recaída (definido como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita basal y la semana 24). Durante el periodo de suspensión volvieron gradualmente los síntomas de psoriasis con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ninguna exacerbación de rebote de la enfermedad y ningún evento adverso serio. Hubo cierta evidencia que permite avalar un beneficio de la repetición del tratamiento con Enbrel[®] en pacientes que inicialmente respondían al tratamiento.

En el estudio 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron aleatorizados inicialmente a 50 mg dos veces por semana y que en la semana 12 se les redujo la dosis a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. Para pacientes que recibieron 25 mg de Enbrel[®] dos veces a la semana a lo largo del estudio, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 a 36.

En estudios a largo plazo (hasta de 34 meses), abiertos en donde se administró Enbrel[®] sin interrupción, las respuestas clínicas fueron sostenidas y la seguridad fue comparable a los estudios de plazo más corto.

• **Pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

La eficacia de Enbrel[®] se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a severa (como se definió por una puntuación sPGA \geq 3, que incluyó \geq 10% de la SCA, y PASI \geq 12). Los pacientes elegibles tenían antecedentes de haber recibido fototerapia o tratamiento sistémico o estaban inadecuadamente controlados con tratamiento tópico.

Los pacientes recibieron Enbrel[®] 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) o placebo una vez a la semana por 12 semanas. En la semana 12, más pacientes aleatorizados a Enbrel[®] tuvieron respuestas de eficacia positivas (por ejemplo, PASI 75) que los aleatorizados a placebo.

Resultados de la psoriasis en placas en pacientes pediátricos a las 12 semanas

	Enbrel [®] 0.8 mg/kg una vez a la semana (N= 106)	Placebo (N= 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "limpio" o "mínimo", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA- Evaluación Global del Médico estática

a. $p \leq 0.0001$ comparado con placebo

Después de las 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, todos los pacientes que ingresaron al periodo abierto recibieron Enbrel[®] 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana durante otras 24 semanas. Las respuestas observadas durante el periodo abierto fueron similares a aquellas observadas en el periodo doble ciego.

Durante un periodo de suspensión aleatorizado, significativamente más pacientes vueltos a aleatorizar a placebo experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta de PASI 75) comparado con pacientes que se volvieron a aleatorizar a Enbrel[®]. Con el tratamiento continuo las respuestas se mantuvieron hasta por 48 semanas.

La seguridad y efectividad a largo plazo de Enbrel® a 0.8 mg/Kg (arriba de 50 mg) una vez por semana se evaluó en un estudio abierto extensivo de 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa hasta por 2 años después del estudio de 48 semanas mencionado arriba. La experiencia a largo plazo con Enbrel fue generalmente similar a la del estudio original de 48 semanas y no reveló algún nuevo problema de seguridad.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a etanercept o a cualquiera de los componentes de la formulación del producto.

Sepsis o riesgo de sepsis (Ver secciones **Precauciones generales** y **Reacciones secundarias y adversas**).

El tratamiento con Enbrel® no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

7. PRECAUCIONES GENERALES

• **Reacciones alérgicas**

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Si cualquier reacción alérgica seria o anafiláctica ocurre, interrúmpase la administración de etanercept inmediatamente. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**)

• **Inmunodepresión**

Las terapias con anti-FNT, incluyendo etanercept, pueden afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias malignas, dado que el FNT media la inflamación y regula las respuestas inmunes celulares.

• **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel)

Se han recibido reportes en el periodo posterior a la comercialización de neoplasias afectando varios sitios. En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas de FNT, se han observado más casos de linfoma entre pacientes recibiendo antagonistas FNT comparados con pacientes control. Sin embargo, fue rara la frecuencia, y el periodo de seguimiento de los pacientes en placebo fue menor que para los pacientes recibiendo terapia de antagonistas FNT. Además, hay un incremento de fondo en el riesgo de linfoma de fondo en los pacientes con artritis reumatoide de larga duración con enfermedad inflamatoria, muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Los análisis Post hoc de los estudios clínicos de artritis reumatoide con etanercept no han confirmado o excluido un incremento en el riesgo de neoplasias.

Se han reportado neoplasias (particularmente linfomas Hodgkin y no Hodgkin), algunas mortales entre niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas FNT, incluyendo etanercept. Muchos de los pacientes estuvieron recibiendo inmunosupresores concomitantemente.

Basado en el conocimiento actual, no puede ser eliminado un posible riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias en los pacientes tratados con antagonistas FNT.

Cánceres de piel

Se ha reportado cáncer de piel melanoma y no-melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas –FNT incluyendo etanercept. Casos posteriores a la comercialización de carcinoma de Merkel han sido reportados con poca frecuencia en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda el examen periódico de piel para todos los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de las porciones controladas de estudios clínicos de etanercept, se observaron más casos de CPNM en pacientes recibiendo etanercept comparado con los pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis.

- **Reacciones hematológicas**

En pacientes tratados con etanercept se han reportado raros casos de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplásica, algunos con un resultado fatal. Deberá tenerse precaución en pacientes que sean tratados con etanercept y que tengan historia previa de discrasias sanguíneas previas. Todos los pacientes deberán recibir instrucciones de que si desarrollan signos y síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas o infecciones (por ej., Fiebre persistente, garganta adolorida, equimosis, sangrado, palidez) mientras reciben etanercept, deberán buscar atención médica inmediata. Tales pacientes deberán ser evaluados urgentemente, incluyendo una cuenta sanguínea completa; etanercept deberá ser suspendido si se confirma una discrasia sanguínea.

- **Formación de autoanticuerpos**

El tratamiento con etanercept puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

- **Vacunaciones**

En un estudio doble ciego, controlado con placebo y distribución aleatoria en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna neumocócica polisacárida multivalente en la semana 4. En este estudio la mayor parte de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel[®] fueron capaces de formar respuestas inmunes efectivas de células B a la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en los agregados fueron moderadamente menores y pocos pacientes tuvieron aumentos de dos veces comparados con los pacientes que no recibieron Enbrel[®]. Es desconocida la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas vivas concurrentemente con etanercept. Si es posible, póngase a los pacientes pediátricos al día en sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales en vigor antes de iniciar el tratamiento con etanercept.

- **Trastornos del SNC**

Aunque no se han realizado estudios clínicos que evalúen el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos con otros antagonistas del FNT en pacientes con esclerosis múltiple han demostrado un aumento en la actividad de la enfermedad. Ha habido reportes raros de trastornos de desmielinización del SNC en pacientes tratados con etanercept (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). Adicionalmente, se han reportado casos muy raros de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo /beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se prescriba la terapia con etanercept a pacientes con enfermedad desmielinizante pre-existente o de inicio reciente, o aquellos que se considera que tienen un riesgo incrementado de desarrollar una enfermedad desmielinizante.

- **Falla cardíaca congestiva.**

En pacientes que se les administra etanercept se han reportado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva, con y sin factores precipitantes identificables. Dos grandes estudios clínicos que evaluaron el uso de etanercept en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva fueron suspendidos en forma temprana debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos obtenidos de uno de los estudios sugieren una posible tendencia respecto al agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en aquellos pacientes asignados para el tratamiento con etanercept. Además, un estudio clínico evaluando el uso de infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al FNT-alfa) en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva fue terminado tempranamente debido a un incremento en la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberán usar con precaución etanercept en pacientes que tengan también insuficiencia cardíaca congestiva.

- **Infecciones**

Antes, durante y después del tratamiento con etanercept los pacientes deben de ser evaluados para infecciones, tomando en consideración que la vida media de eliminación del etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

Se han reportado en pacientes recibiendo etanercept infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas. En algunos casos, no se reconocen las infecciones por hongos u otras oportunistas, y esto ha dado por resultado retrasos en el tratamiento adecuado, algunas veces dando por resultado la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes han también recibido medicamentos concomitantes incluyendo inmunosupresores. En la evaluación de los pacientes por infecciones, los médicos deberán considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (ej., exposición a micosis endémicas)

- **Tuberculosis (TB)**

Se ha observado en pacientes que reciben agentes bloqueadores de FNT tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extrapulmonar), incluyendo etanercept. La tuberculosis puede ser debida a la reactivación de una infección latente de TB o a una nueva infección.

Antes de iniciar la terapia con etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de TB deberá de ser evaluado para una infección activa o latente. Deberá de ser iniciada una profilaxis de infección latente de TB antes de la terapia con etanercept. Algunos pacientes que dieron prueba negativa para tuberculosis latente antes de recibir etanercept desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben etanercept en búsqueda de signos y síntomas de tuberculosis activa, incluyendo pacientes que dieron prueba negativa para infección de tuberculosis latente. Deberán de consultarse las normas nacionales. Los pacientes con AR parecen tener una tasa incrementada de infección TB.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B (VHB) en pacientes son portadores crónicos de este virus y que están recibiendo terapias anti-FNT incluyendo etanercept. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes recibiendo concomitantemente otras medicaciones que suprimen el sistema inmune, las cuales podrían también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deberán ser evaluados en busca de una evidencia anterior de infección por VHB antes de iniciar la terapia anti-FNT.

Aunque no se ha establecido una relación causal con el etanercept, deberá de tenerse precaución cuando se administra etanercept a pacientes identificados como portadores de VHB. Si el etanercept se utiliza en portadores de VHB, deberán monitorearse en busca de signos y síntomas de infección activa por VHB.

- **Empeoramiento de la hepatitis C**

Ha habido reporte de empeoramiento de hepatitis C en pacientes recibiendo etanercept, a pesar de que no se ha establecido una relación causal con etanercept.

- **Pacientes con hipoglucemia con tratamiento para la diabetes**

Ha habido reportes de hipoglucemia después de la iniciación de etanercept en pacientes recibiendo medicamentos para la diabetes, necesitando una reducción en la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

- **Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)**

Han habido reportes de EII en pacientes con AIJ que están siendo tratados con etanercept, el cuál no es eficaz, para el tratamiento de la EII. No está clara la relación causal con etanercept debido a que también se han observado manifestaciones clínicas de inflamación intestinal en pacientes con AIJ no tratados.

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Infecciones

Se han reportado infecciones serias, incluyendo sepsis y tuberculosis, con el uso de etanercept (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). Algunas de estas infecciones son mortales. Estas infecciones son debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoarios). También se han reportado infecciones oportunistas (incluyendo listeriosis y

legionelosis). Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con etanercept deberán ser monitoreados de cerca. La administración de etanercept deberá suspenderse si el paciente desarrolla una infección seria. Deberá tenerse precaución al considerar el uso de etanercept en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con padecimientos subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones (Ver secciones **Precauciones generales**, **Contraindicaciones** y **Reacciones secundarias y adversas**).

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración simultánea de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones severas y neutropenia. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; su uso no se recomienda. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración simultánea de abatacept y la terapia con etanercept dieron por resultado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; no se recomienda tal uso (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo de 180 pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento convencional (incluyendo ciclofosfamida y esteroides de dosis altas) no fue más eficaz que el tratamiento convencional solo. El grupo de pacientes que recibieron etanercept experimentaron más enfermedades malignas no cutáneas de diversos tipos que el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento convencional. No se recomienda el uso de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica moderada a severa [media del Modelo de Enfermedad Hepática en estado-terminal (MEHF) puntuación = 25], el etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en pacientes tratados con etanercept fue significativamente mayor después de seis meses. Las infecciones fueron también mayores en el grupo tratado con etanercept. El uso del etanercept en pacientes para el tratamiento de hepatitis alcohólica no se recomienda. Los médicos deberán tener precaución cuando utilicen el etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica moderada o severa.

La tapa de plástico de la jeringa con solvente contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa del solvente será manipulada o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex.

La cubierta de la aguja para la jeringa prellenada y la cubierta de la pluma prellenada contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa del solvente será manipulada o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex.

Efectos en actividades que requieren concentración y ejecución

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

La seguridad del uso de etanercept durante el embarazo no ha sido establecida. Úsese etanercept durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario.

No están disponibles los datos preclínicos de la toxicidad peri y postnatal de etanercept, los efectos del etanercept en la fertilidad y en general el rendimiento reproductivo. Se han realizado estudios de toxicidad en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas basadas en las ABC de etanercept en ratas y conejos son 21 y 25 veces mayores que en humanos a la dosis usual terapéutica humana de 50 mg semanalmente y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que en humanos a una dosis humana máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana. No se observó evidencia de daño al feto en ratas o conejos o ratas neonatales debido al etanercept. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes de sexo femenino tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce el impacto clínico de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección. Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes por 16 semanas después de la última dosis de etanercept administrada a la madre.

LACTANCIA

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante la lactancia. Después de la administración subcutánea a ratas que estaban en etapa de lactancia, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que las inmunoglobulinas y muchos productos medicinales pueden ser excretados en la leche humana, debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir etanercept durante la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

• *Pacientes adultos*

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, fue la misma tanto en el grupo de tratamiento de etanercept como en el de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con etanercept tuvieron una incidencia significativamente más alta de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y /o comezón, dolor, o inflamación) comparados con los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue más alta en el primer mes y subsecuentemente la frecuencia disminuyó. Algunos de los pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de la inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

En la experiencia post-comercialización también se ha observado sangrado en el sitio de inyección y equimosis concomitantes en el tratamiento con etanercept.

Infecciones

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas incluyendo micosis invasiva, infecciones parasitarias (incluyendo protozoarios) y bacterianas (incluyendo *Listeria* y *Legionella*, e infecciones por micobacterias atípicas) (Ver Sección **Precauciones Generales**)

En estudios controlados en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica, las tasas de infecciones serias (fatales, amenazantes para la vida, o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias fueron similares para etanercept y placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. Las infecciones respiratorias de vías aéreas superiores fueron las infecciones no serias más comúnmente reportadas.

En los ensayos controlados con placebo de espondilitis anquilosante, no hubo diferencias en las tasas de infección entre pacientes tratados con Enbrel® y pacientes tratados con placebo.

Los datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugieren que el tratamiento con etanercept puede aumentar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Se han presentado reportes de neoplasias en varios sitios durante el periodo de postcomercialización.

Se han reportado casos de enfermedades malignas en un estudio clínico de pacientes que estaban siendo tratados por granulomatosis de Wegener (Ver sección Precauciones generales).

Autoanticuerpos

En estudios controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos antinucleares (AAN) positivos nuevos ($\geq 1:40$), anticuerpos anti-ADN de doble hélice positivos nuevos, y anticuerpos anticardiolipina nuevos, fue más alto comparado con en el grupo tratado con placebo. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito en pacientes reportes raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide positivo RA, quienes han desarrollado por presentación clínica y biopsia autoanticuerpos adicionales en combinación con síndrome similar a lupus o erupciones compatibles con lupus cutáneo o lupus discoide subagudos.

Entre los 175 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con Enbrel[®], tres desarrollaron anticuerpos a Enbrel[®] aunque ninguno de ellos neutralizante.

• **Otros reportes de eventos adversos**

Las reacciones adversas se listan en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy común: $\geq 10\%$

Común: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco común: $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

Rara: $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy rara: $< 0.01\%$

No conocida: la frecuencia no puede ser estimada con precisión de los estudios clínicos

La siguiente tabla de efectos no deseados sospechados se basa en estudios clínicos y/o índices de reportes pos-comercialización espontáneos:

SISTEMA REACCION ADVERSA

Infecciones e Infestaciones	
Muy común	Infecciones (incluyendo infecciones en el tracto respiratorio alto bronquitis, cistitis, infecciones en la piel)
Poco común	Infecciones serias (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis, e infecciones parasitarias)
Rara	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo micosis invasiva, infecciones bacterianas y por micobacterias atípicas, y Legionella) Ver sección Precauciones generales)
No conocida	Listeria.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).	
Poco común:	Cáncer de piel no-melanoma (Ver sección Precauciones generales)
Rara:	Melanoma (Ver sección Precauciones generales)
No conocida:	Carcinoma de célula de Merkel (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	
Poco común:	Trombocitopenia
Rara:	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia (Ver sección Precauciones generales)
Muy rara:	Anemia aplásica (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos del sistema inmune	

Común	Reacciones alérgicas, (véase abajo trastornos de la piel y tejido subcutáneo); formación de autoanticuerpos
Poco común	Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis ANCA positiva)
Rara	Reacciones alérgicas serias/anafilácticas (incluyendo angioedema, broncoespasmo)
No conocida	Síndrome de activación de macrófagos
Trastornos generales y problemas en sitio de administración	
Común:	Fiebre
Trastornos del sistema nervioso	
Rara:	Convulsiones, eventos de desmielinización del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y patologías de desmielinización localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa. (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos del ojo	
Poco común	Uveítis, escleritis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco común	Enfermedad intersticial pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Común:	Prurito
Poco común	Erupción cutánea, urticaria, psoriasis (nueva aparición o exacerbación; incluyendo todos los subtipos) y erupción psoriasiforme.
Rara	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy rara	Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome parecido a lupus.
Trastornos cardíacos	
Raros	Han existido reportes de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
Trastornos hepatobiliares	
Raro	Enzimas hepáticas elevadas, hepatitis autoinmune.

Población pediátrica.

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos.

• Efectos no deseados en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En estudios clínicos controlados, los pacientes con artritis crónica juvenil tratados con etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con los tratados con placebo.

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos a quienes se les administró etanercept y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportados en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron por lo general leves y semejantes con los observados comúnmente en poblaciones pediátricas de pacientes ambulatorios.

En estudios clínicos en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas sugerentes de meningitis aséptica.

Hubo cuatro reportes de síndrome de activación de macrófagos en estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

• Efectos no deseados en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un estudio de 48 semanas de 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placas pediátrica, los eventos adversos reportados fueron similares a aquellos vistos en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tratamiento concurrente con anakinra: Se observó que los pacientes tratados con etanercept y anakinra tenían una mayor tasa de infecciones severas cuando se compararon con pacientes que fueron tratados con etanercept solo (datos históricos). En adición, en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes recibiendo de base metotrexato, se observó en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que tenían una mayor tasa de infecciones serias y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo. (Ver sección Precauciones generales).

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración simultánea de abatacept y la terapia con etanercept dieron por resultado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; no se recomienda tal uso (Ver sección **Precauciones generales**)

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico de pacientes que estaban recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina, a los que se les añadió el etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en la cuenta media de células blancas en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina sola. La significancia clínica de esta interacción es desconocida.

• No interacciones

No se ha observado ninguna interacción cuando etanercept fue administrado conjuntamente con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos, o metotrexato en estudios clínicos con pacientes adultos con artritis reumatoide.

El Metotrexato no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de etanercept.

No se observaron interacciones clínicamente significativas de farmacocinética medicamento-medicamento en estudios con digoxina y warfarina.

COMPATIBILIDAD E INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

• Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de etanercept. Los estudios a largo plazo en animales no son posibles debido a que estos pueden desarrollar anticuerpos contra etanercept, el cual es una proteína humana.

• Mutagénesis

Se realizaron estudios de mutagénesis *in vitro* e *in vivo*, y no se observó ninguna evidencia de actividad mutagénica.

- **Deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el efecto de etanercept sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- **Uso en adultos**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante activa.

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de etanercept a la semana administrados ya sea una vez a la semana (como inyección subcutánea utilizando una jeringa de 50 mg o como dos inyecciones administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg dos veces a la semana (separados por 72 a 96 horas) como inyección subcutánea.

La administración de: Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con etanercept en adultos.

El uso de 25 mg administrados una vez por semana dan una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en placas

La dosis de etanercept 50 mg como una inyección subcutánea una vez a la semana (como una inyección subcutánea utilizando una jeringa de 50 mg o como dos inyecciones de 25 mg administrados aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg administrado dos veces a la semana (con una separación de 72 a 96 horas). Se pueden alcanzar respuestas más altas tratando desde el inicio y hasta por 12 semanas con una dosis de 50 mg dos veces a la semana hasta por 12 semanas, seguido, si es necesario, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos pueden ser tratados intermitentemente o continuamente, basados en el juicio del médico y de las necesidades individuales del paciente (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). El tratamiento deberá ser discontinuado en pacientes que no muestran respuesta después de 12 semanas. Con el uso intermitente, los ciclos de tratamiento subsecuentes al ciclo inicial deberán usar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces semanalmente.

- **Población pediátrica**

La dosis de etanercept está basada en el peso de los pacientes pediátricos. Los pacientes que pesan menos de 62.5 Kg deben ser dosificados adecuadamente en base a mg/Kg usando Enbrel[®] 25 mg/ml liofilizado y diluyente para la inyección (ver posteriormente las indicaciones específicas para dosificación). Los pacientes que pesan 62.5 Kg o más pueden ser dosificados usando una jeringa prellenada o pluma prellenada con dosis fija.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños ($\geq 2 < 18$ años de edad): 0.4 mg /kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (separados por 72 a 96 horas).

La administración de: glucocorticoides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con etanercept en niños.

Etanercept no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad.

Psoriasis en placas pediátrica (6 años de edad y mayores)

Niños (≥ 6 a < 18 años): 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento debe ser descontinuado en pacientes que no muestran respuesta después de las 12 semanas.

Si se indica un re-tratamiento, se deberá de seguir la guía de arriba en la duración del tratamiento. La dosis deberá ser 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años)**

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Insuficiencia renal**

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Insuficiencia hepática**

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Método de administración**

Aplique Etanercept como inyecciones subcutáneas en el muslo, abdomen, o parte superior del brazo. Aplique cada nueva inyección a cuando menos a 3 cm de un sitio previo. NO se inyecte en áreas en las que la piel esté sensible, tenga moretones, esté enrojecida o esté dura.

Los pacientes o enfermeras que deban administrar (se) etanercept deben recibir instrucciones sobre las técnicas de inyección. La primera inyección deberá realizarse bajo la supervisión de un médico calificado si etanercept va a ser administrado por una enfermera o por el mismo paciente.

Polvo y diluyente para preparar solución inyectable

Los pacientes o cuidadores que administrarán etanercept deberán recibir instrucciones acerca del mezclado del polvo con el líquido. Etanercept reconstituido es una solución clara e incolora.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Antes de aplicar, la jeringa prellenada de un solo uso de etanercept deberá permitírsele alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la aguja no deberá ser retirada mientras se permite a la jeringa prellenada alcanzar la temperatura ambiente. La solución debe ser clara e incolora o amarillo pálido y prácticamente libre partículas visibles.

Solución inyectable en pluma prellenada

Antes de aplicar, la pluma prellenada de un solo uso de etanercept deberá permitírsele alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la aguja no deberá ser retirada mientras se permite a la pluma prellenada alcanzar la temperatura ambiente. Buscando a través de la ventana de inspección, la solución deberá de ser clara e incolora o amarillo pálido y prácticamente libre partículas visibles.

MANEJO

El polvo de etanercept se reconstituye asépticamente inyectando 1 mL del diluyente lentamente en el frasco. Se debe rotar suavemente el contenido para evitar la formación excesiva de espuma. Ocurrirá cierta formación de espuma; esto es normal. No se debe sacudir o agitar vigorosamente. La disolución usualmente toma menos de 10 minutos.

La tapa de plástico de la jeringa con solvente contiene látex (hule natural seco) Los pacientes y los cuidadores deberán de contactar a su médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa con solvente será manejada por o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada y pluma prellenada contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept, si la tapa de la jeringa será manipulada o si etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex. El tapón del frasco contiene hule natural

seco que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o cuando se inyecta el producto en personas con sensibilidad conocida o posible al látex.

Los pacientes, enfermeras o cuidadores que deben administrar (se) etanercept deben recibir instrucciones sobre el desecho apropiado de la jeringa y la aguja, y debe advertírseles que no vuelvan a usar estos artículos.

USO GERIÁTRICO

No se recomienda ningún ajuste específico a la dosis con base en la edad del paciente.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La dosis máxima tolerada de etanercept no ha sido establecida en humanos. Han sido administradas en voluntarios sanos dosis intravenosas únicas de hasta 60 mg/m² en un estudio de endotoxemia sin evidencia de toxicidades dosis-limitante. El nivel de dosis más alto evaluado en pacientes con artritis reumatoide ha sido una dosis de carga intravenosa de 32 mg/m² seguida por dosis subcutáneas de 16 mg/m² (~25 mg) administradas dos veces por semana.

Etanercept no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en ratones o ratas, posterior a una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o una dosis intravenosa única de 1000 mg/kg. El etanercept no produjo límites en las dosis o toxicidad en órganos blanco en monos cynomolgus posterior a la administración subcutánea de dos veces a la semana por 4 a 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resultó en una concentración sérica de la droga basada en el ABC que fue sobre 27 veces mayor que la obtenida en humanos a la dosis humana recomendada de 25 mg.

No se observó toxicidad dosis-limitante de la dosis durante los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

No hay ningún antídoto conocido para etanercept.

15. PRESENTACIONES

Caja con cuatro frascos ampula cada uno con 25 mg, cuatro jeringas con diluyente, 4 agujas de acero inoxidable, cuatro adaptadores del frasco ampula y ocho almohadillas impregnadas de alcohol isopropílico.

Caja con dos frascos ampula cada uno con 50 mg, dos jeringas con diluyente, 2 agujas de acero inoxidable, dos adaptadores del frasco ampula y cuatro almohadillas impregnadas de alcohol isopropílico.

Caja con cuatro charolas, cada charola contiene una jeringa prellenada con 25 mg/0.5mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

Caja con dos charolas, cada charola contiene una jeringa prellenada con 50 mg/mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

Caja con dos charolas, cada charola contiene 1 pluma prellenada con 50 mg/mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

No se use el producto después de la fecha de caducidad impresa en la caja y el frasco. La charola que contenga Enbrel[®] debe mantenerse de 2°C a 8°C antes de su reconstitución. NO SE CONGELE.

Se recomienda que la solución de etanercept sea administrada inmediatamente después de su reconstitución.

Si no se utiliza inmediatamente, la solución reconstituida de etanercept puede ser refrigerada en el frasco de 2°C a 8°C por hasta 6 horas. La solución debe ser desechada si no es utilizada en 6 horas. Después de la refrigeración, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de ser inyectada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el médico.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo ni en la lactancia

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

No se use en niños menores de cuatro años, ni tampoco en niños que no se les ha aplicado el esquema de vacunación completo.

La solución reconstituida no debe administrarse si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

La solución inyectable en jeringa prellenada o pluma prellenada debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora, amarillo pálido, y puede contener pequeñas partículas blancas o casi transparentes de proteína. No se use la solución si esta descolorida, nubosa, o si contiene otras partículas además de las descritas anteriormente o si el cierre ha sido violado.

Su venta requiere receta médica

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 557M99 SSA IV

® Marca Registrada

Clave de IPP: 133300415D0181

Fecha de aprobación: 18 de Junio de 2013

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	08/MAY/2013
Médico que revisó y aprobó:	Erika García
Fecha de Aprobación:	16/May/2013
Referencia:	Actualización de CDS en el rubro Restricciones de uso
Motivo y descripción del cambio:	durante el embarazo y la lactancia.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Enbrel[®]
Etanercept
Solución
25 mg, 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Enbrel[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Etanercept

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución Inyectable

Fórmula para frasco ampula

Cada frasco ampula con liofilizado
contiene:

<i>Etanercept</i>	25 mg	50 mg
Excipiente c.b.p	1 frasco	
La jeringa con diluyente contiene:		
Agua inyectable	1.0 mL	

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene

<i>Etanercept</i>	25 mg
Excipiente c.b.p	0.5 mL

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene:

<i>Etanercept</i>	50 mg
Excipiente c.b.p	1.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico c.s	

Fórmula para pluma prellenada

Cada pluma prellenada contiene:

<i>Etanercept</i>	50 mg
Excipiente c.b.p	1.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico	

Etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral humano (RFNT) p75 Fc, producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero de ovario de hámster Chino (OHC). Etanercept es un dímero de una proteína quimérica

creada por ingeniería genética al fusionar el dominio de unión del ligando extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral humano-2 (RFNT2 /p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana. El componente Fc de etanercept contiene la unión principal de la región, de CH₂, y de CH₃, pero no la región CH₁ de la IgG1.

Solubilidad: Etanercept es soluble en agua

Peso molecular (aparente) 150 kilodaltones

Los frascos ampola contienen un polvo liofilizado para preparar una solución inyectable.
Polvo y diluyente para preparar solución inyectable.

La solución reconstituida de etanercept es clara e incolora, con un pH de 7.4 ± 0.3 .

Solución inyectable en jeringa prellenada y pluma prellenada.

La solución para inyección en la jeringa prellenada y pluma prellenada es clara a ligeramente opalescente, incolora o amarillo pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o translúcidas, con un pH de 6.3 ± 0.2 .

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

• **Artritis reumatoide**

Etanercept está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa e inhibir la progresión del daño estructural de la articulación. Etanercept puede iniciarse en combinación con metotrexato (MTX) o utilizarse solo.

Etanercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores la enfermedad (FARME) incluyendo metotrexato (a menos que esté contraindicado), han demostrado ser inadecuados.

• **Artritis idiopática juvenil**

En el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular en niños y adolescentes desde los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más FARME ha demostrado ser inadecuada.

• **Artritis psoriásica**

Etanercept está indicado para reducir signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede usarse en combinación con metotrexato en pacientes adultos que no responden adecuadamente a metotrexato como agente único.

• **Espondilitis anquilosante**

Enbrel[®] está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

• **Psoriasis en placas**

En el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos (18 años o mayores) que son candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia.

• **Psoriasis en placas pediátrica**

Etanercept está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica severa en niños y adolescentes desde la edad de 6 años que son controlados inadecuadamente por, o son intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapias.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a etanercept o a cualquiera de los componentes de la formulación del producto.

Sepsis o riesgo de sepsis (Ver secciones **Precauciones generales** y **Reacciones secundarias y adversas**).

El tratamiento con Enbrel® no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

6. PRECAUCIONES GENERALES

• **Reacciones alérgicas**

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Si cualquier reacción alérgica seria o anafiláctica ocurre, interrúmpase la administración de etanercept inmediatamente. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**)

• **Inmunodepresión**

Las terapias con anti-FNT, incluyendo etanercept, pueden afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias malignas, dado que el FNT media la inflamación y regula las respuestas inmunes celulares.

• **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel)

Se han recibido reportes en el periodo posterior a la comercialización de neoplasias afectando varios sitios. En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas de FNT, se han observado más casos de linfoma entre pacientes recibiendo antagonistas FNT comparados con pacientes control. Sin embargo, fue rara la frecuencia, y el periodo de seguimiento de los pacientes en placebo fue menor que para los pacientes recibiendo terapia de antagonistas FNT. Además, hay un incremento de fondo en el riesgo de linfoma de fondo en los pacientes con artritis reumatoide de larga duración con enfermedad inflamatoria, muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Los análisis Post hoc de los estudios clínicos de artritis reumatoide con etanercept no han confirmado o excluido un incremento en el riesgo de neoplasias.

Se han reportado neoplasias (particularmente linfomas Hodgkin y no Hodgkin), algunas mortales entre niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas FNT, incluyendo etanercept. Muchos de los pacientes estuvieron recibiendo inmunosupresores concomitantemente.

Basado en el conocimiento actual, no puede ser eliminado un posible riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias en los pacientes tratados con antagonistas FNT.

Cánceres de piel

Se ha reportado cáncer de piel melanoma y no-melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas –FNT incluyendo etanercept. Casos posteriores a la comercialización de carcinoma de Merkel han sido reportados con poca frecuencia en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda el examen periódico de piel para todos los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de las porciones controladas de estudios clínicos de etanercept, se observaron más casos de CPNM en pacientes recibiendo etanercept comparado con los pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis.

- **Reacciones hematológicas**

En pacientes tratados con etanercept se han reportado raros casos de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplásica, algunos con un resultado fatal. Deberá tenerse precaución en pacientes que sean tratados con etanercept y que tengan historia previa de discrasias sanguíneas previas. Todos los pacientes deberán recibir instrucciones de que si desarrollan signos y síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas o infecciones (por ej., Fiebre persistente, garganta adolorida, equimosis, sangrado, palidez) mientras reciben etanercept, deberán buscar atención médica inmediata. Tales pacientes deberán ser evaluados urgentemente, incluyendo una cuenta sanguínea completa; etanercept deberá ser suspendido si se confirma una discrasia sanguínea.

- **Formación de autoanticuerpos**

El tratamiento con etanercept puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

- **Vacunaciones**

En un estudio doble ciego, controlado con placebo y distribución aleatoria en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna neumocócica polisacárida multivalente en la semana 4. En este estudio la mayor parte de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel[®] fueron capaces de formar respuestas inmunes efectivas de células B a la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en los agregados fueron moderadamente menores y pocos pacientes tuvieron aumentos de dos veces comparados con los pacientes que no recibieron Enbrel[®]. Es desconocida la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas vivas concurrentemente con etanercept. Si es posible, póngase a los pacientes pediátricos al día en sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales en vigor antes de iniciar el tratamiento con etanercept.

- **Trastornos del SNC**

Aunque no se han realizado estudios clínicos que evalúen el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos con otros antagonistas del FNT en pacientes con esclerosis múltiple han demostrado un aumento en la actividad de la enfermedad. Ha habido reportes raros de trastornos de desmielinización del SNC en pacientes tratados con etanercept (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). Adicionalmente, se han reportado casos muy raros de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo /beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se prescriba la terapia con etanercept a pacientes con enfermedad desmielinizante pre-existente o de inicio reciente, o aquellos que se considera que tienen un riesgo incrementado de desarrollar una enfermedad desmielinizante.

- **Falla cardíaca congestiva.**

En pacientes que se les administra etanercept se han reportado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva, con y sin factores precipitantes identificables. Dos grandes estudios clínicos que evaluaron el uso de etanercept en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva fueron suspendidos en forma temprana debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos obtenidos de uno de los estudios sugieren una posible tendencia respecto al agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en aquellos pacientes asignados para el tratamiento con etanercept. Además, un estudio clínico evaluando el uso de infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al FNT-alfa) en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva fue terminado tempranamente debido a un incremento en la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberán usar con precaución etanercept en pacientes que tengan también insuficiencia cardíaca congestiva.

- **Infecciones**

Antes, durante y después del tratamiento con etanercept los pacientes deben de ser evaluados para infecciones, tomando en consideración que la vida media de eliminación del etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

Se han reportado en pacientes recibiendo etanercept infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas. En algunos casos, no se reconocen las infecciones por hongos u

otras oportunistas, y esto ha dado por resultado retrasos en el tratamiento adecuado, algunas veces dando por resultado la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes han también recibido medicamentos concomitantes incluyendo inmunosupresores. En la evaluación de los pacientes por infecciones, los médicos deberán considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (ej., exposición a micosis endémicas)

- **Tuberculosis (TB)**

Se ha observado en pacientes que reciben agentes bloqueadores de FNT tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extrapulmonar), incluyendo etanercept. La tuberculosis puede ser debida a la reactivación de una infección latente de TB o a una nueva infección.

Antes de iniciar la terapia con etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de TB deberá de ser evaluado para una infección activa o latente. Deberá de ser iniciada una profilaxis de infección latente de TB antes de la terapia con etanercept. Algunos pacientes que dieron prueba negativa para tuberculosis latente antes de recibir etanercept desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben etanercept en búsqueda de signos y síntomas de tuberculosis activa, incluyendo pacientes que dieron prueba negativa para infección de tuberculosis latente. Deberán de consultarse las normas nacionales. Los pacientes con AR parecen tener una tasa incrementada de infección TB.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B (VHB) en pacientes son portadores crónicos de este virus y que están recibiendo terapias anti-FNT incluyendo etanercept. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes recibiendo concomitantemente otras medicaciones que suprimen el sistema inmune, las cuales podrían también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deberán ser evaluados en busca de una evidencia anterior de infección por VHB antes de iniciar la terapia anti-FNT.

Aunque no se ha establecido una relación causal con el etanercept, deberá de tenerse precaución cuando se administra etanercept a pacientes identificados como portadores de VHB. Si el etanercept se utiliza en portadores de VHB, deberán monitorearse en busca de signos y síntomas de infección activa por VHB.

- **Empeoramiento de la hepatitis C**

Ha habido reporte de empeoramiento de hepatitis C en pacientes recibiendo etanercept, a pesar de que no se ha establecido una relación causal con etanercept.

- **Pacientes con hipoglucemia con tratamiento para la diabetes**

Ha habido reportes de hipoglucemia después de la iniciación de etanercept en pacientes recibiendo medicamentos para la diabetes, necesitando una reducción en la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

- **Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)**

Han habido reportes de EII en pacientes con AIJ que están siendo tratados con etanercept, el cuál no es eficaz, para el tratamiento de la EII. No está clara la relación causal con etanercept debido a que también se han observado manifestaciones clínicas de inflamación intestinal en pacientes con AIJ no tratados.

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Infecciones

Se han reportado infecciones serias, incluyendo sepsis y tuberculosis, con el uso de etanercept (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). Algunas de estas infecciones son mortales. Estas infecciones son debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoarios). También se han reportado infecciones oportunistas (incluyendo listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con etanercept deberán ser monitoreados de cerca. La administración de etanercept deberá suspenderse si el paciente desarrolla una infección seria. Deberá tenerse precaución al considerar

el uso de etanercept en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con padecimientos subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones (Ver secciones **Precauciones generales, Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas**).

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración simultánea de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones severas y neutropenia. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; su uso no se recomienda. (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración simultánea de abatacept y la terapia con etanercept dieron por resultado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; no se recomienda tal uso (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo de 180 pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento convencional (incluyendo ciclofosfamida y esteroides de dosis altas) no fue más eficaz que el tratamiento convencional solo. El grupo de pacientes que recibieron etanercept experimentaron más enfermedades malignas no cutáneas de diversos tipos que el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento convencional. No se recomienda el uso de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica moderada a severa [media del Modelo de Enfermedad Hepática en estado-terminal (MEHF) puntuación = 25], el etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en pacientes tratados con etanercept fue significativamente mayor después de seis meses. Las infecciones fueron también mayores en el grupo tratado con etanercept. El uso del etanercept en pacientes para el tratamiento de hepatitis alcohólica no se recomienda. Los médicos deberán tener precaución cuando utilicen el etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica moderada o severa.

La tapa de plástico de la jeringa con solvente contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa del solvente será manipulada o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex.

La cubierta de la aguja para la jeringa prellenada y la cubierta de la pluma prellenada contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa del solvente será manipulada o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex.

Efectos en actividades que requieren concentración y ejecución

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

La seguridad del uso de etanercept durante el embarazo no ha sido establecida. Úsese etanercept durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario.

No están disponibles los datos preclínicos de la toxicidad peri y postnatal de etanercept, los efectos del etanercept en la fertilidad y en general el rendimiento reproductivo. Se han realizado estudios de toxicidad en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas basadas en las ABC de etanercept en ratas y conejos son 21 y 25 veces mayores que en humanos a la dosis usual

terapéutica humana de 50 mg semanalmente y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que en humanos a una dosis humana máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana. No se observó evidencia de daño al feto en ratas o conejos o ratas neonatales debido al etanercept. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes de sexo femenino tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce el impacto clínico de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección. Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes por 16 semanas después de la última dosis de etanercept administrada a la madre.

LACTANCIA

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante la lactancia. Después de la administración subcutánea a ratas que estaban en etapa de lactancia, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que las inmunoglobulinas y muchos productos medicinales pueden ser excretados en la leche humana, debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir etanercept durante la lactancia.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

• *Pacientes adultos*

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, fue la misma tanto en el grupo de tratamiento de etanercept como en el de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con etanercept tuvieron una incidencia significativamente más alta de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y /o comezón, dolor, o inflamación) comparados con los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue más alta en el primer mes y subsecuentemente la frecuencia disminuyó. Algunos de los pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de la inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

En la experiencia post-comercialización también se ha observado sangrado en el sitio de inyección y equimosis concomitantes en el tratamiento con etanercept.

Infecciones

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas incluyendo micosis invasiva, infecciones parasitarias (incluyendo protozoarios) y bacterianas (incluyendo Listeria y Legionella, e infecciones por micobacterias atípicas) (Ver Sección **Precauciones Generales**)

En estudios controlados en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica, las tasas de infecciones serias (fatales, amenazantes para la vida, o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias fueron similares para etanercept y placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. Las infecciones respiratorias de vías aéreas superiores fueron las infecciones no serias más comúnmente reportadas.

En los ensayos controlados con placebo de espondilitis anquilosante, no hubo diferencias en las tasas de infección entre pacientes tratados con Enbrel® y pacientes tratados con placebo.

Los datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugieren que el tratamiento con etanercept puede aumentar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Se han presentado reportes de neoplasias en varios sitios durante el periodo de postcomercialización.

Se han reportado casos de enfermedades malignas en un estudio clínico de pacientes que estaban siendo tratados por granulomatosis de Wegener (Ver sección Precauciones generales).

Autoanticuerpos

En estudios controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos antinucleares (AAN) positivos nuevos ($\geq 1:40$), anticuerpos anti-ADN de doble hélice positivos nuevos, y anticuerpos anticardiolipina nuevos, fue más alto comparado con en el grupo tratado con placebo. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito en pacientes reportes raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide positivo RA, quienes han desarrollado por presentación clínica y biopsia autoanticuerpos adicionales en combinación con síndrome similar a lupus o erupciones compatibles con lupus cutáneo o lupus discoide subagudos.

Entre los 175 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con Enbrel[®], tres desarrollaron anticuerpos a Enbrel[®] aunque ninguno de ellos neutralizante.

• Otros reportes de eventos adversos

Las reacciones adversas se listan en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy común: $\geq 10\%$

Común: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco común: $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

Rara: $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy rara: $< 0.01\%$

No conocida: la frecuencia no puede ser estimada con precisión de los estudios clínicos

La siguiente tabla de efectos no deseados sospechados se basa en estudios clínicos y/o índices de reportes pos-comercialización espontáneos:

SISTEMA REACCION ADVERSA

Infecciones e Infestaciones	
Muy común	Infecciones (incluyendo infecciones en el tracto respiratorio alto bronquitis, cistitis, infecciones en la piel)
Poco común	Infecciones serias (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis, e infecciones parasitarias)
Rara	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo micosis invasiva, infecciones bacterianas y por micobacterias atípicas, y Legionella) Ver sección Precauciones generales)
No conocida	Listeria.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).	
Poco común:	Cáncer de piel no-melanoma (Ver sección Precauciones generales)
Rara:	Melanoma (Ver sección Precauciones generales)
No conocida:	Carcinoma de célula de Merkel (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	
Poco común:	Trombocitopenia
Rara:	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia (Ver sección Precauciones generales)
Muy rara:	Anemia aplásica (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos del sistema inmune	
Común	Reacciones alérgicas, (véase abajo trastornos de la piel y tejido subcutáneo); formación de autoanticuerpos
Poco común	Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis ANCA positiva)

Rara	Reacciones alérgicas serias/anafilácticas (incluyendo angioedema, broncoespasmo)
No conocida	Síndrome de activación de macrófagos
Trastornos generales y problemas en sitio de administración	
Común:	Fiebre
Trastornos del sistema nervioso	
Rara:	Convulsiones, eventos de desmielinización del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y patologías de desmielinización localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa. (Ver sección Precauciones generales)
Trastornos del ojo	
Poco común	Uveitis, escleritis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco común	Enfermedad intersticial pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Común:	Prurito
Poco común	Erupción cutánea, urticaria, psoriasis (nueva aparición o exacerbación; incluyendo todos los subtipos) y erupción psoriasiforme.
Rara	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy rara	Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome parecido a lupus.
Trastornos cardíacos	
Raros	Han existido reportes de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
Trastornos hepato biliares	
Raro	Enzimas hepáticas elevadas, hepatitis autoinmune.

Población pediátrica.

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos.

• Efectos no deseados en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En estudios clínicos controlados, los pacientes con artritis crónica juvenil tratados con etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con los tratados con placebo.

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos a quienes se les administró etanercept y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportados en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron por lo general leves y semejantes con los observados comúnmente en poblaciones pediátricas de pacientes ambulatorios.

En estudios clínicos en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas sugerentes de meningitis aséptica.

Hubo cuatro reportes de síndrome de activación de macrófagos en estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

• Efectos no deseados en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un estudio de 48 semanas de 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placas pediátrica, los eventos adversos reportados fueron similares a aquellos vistos en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tratamiento concurrente con anakinra: Se observó que los pacientes tratados con etanercept y anakinra tenían una mayor tasa de infecciones severas cuando se compararon con pacientes que fueron tratados con etanercept solo (datos históricos). En adición, en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes recibiendo de base metotrexato, se observó en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que tenían una mayor tasa de infecciones serias y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo. (Ver sección Precauciones generales).

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración simultánea de abatacept y la terapia con etanercept dieron por resultado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor; no se recomienda tal uso (Ver sección **Precauciones generales**)

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico de pacientes que estaban recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina, a los que se les añadió el etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en la cuenta media de células blancas en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina sola. La significancia clínica de esta interacción es desconocida.

• No interacciones

No se ha observado ninguna interacción cuando etanercept fue administrado conjuntamente con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos, o metotrexato en estudios clínicos con pacientes adultos con artritis reumatoide.

El Metotrexato no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de etanercept.

No se observaron interacciones clínicamente significativas de farmacocinética medicamento-medicamento en estudios con digoxina y warfarina.

COMPATIBILIDAD E INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

• Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de etanercept. Los estudios a largo plazo en animales no son posibles debido a que estos pueden desarrollar anticuerpos contra etanercept, el cual es una proteína humana.

• Mutagénesis

Se realizaron estudios de mutagénesis *in vitro* e *in vivo*, y no se observó ninguna evidencia de actividad mutagénica.

• Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el efecto de etanercept sobre la fertilidad.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- Uso en adultos

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante activa.

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de etanercept a la semana administrados ya sea una vez a la semana (como inyección subcutánea utilizando una jeringa de 50 mg o como dos inyecciones administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg dos veces a la semana (separados por 72 a 96 horas) como inyección subcutánea.

La administración de: Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con etanercept en adultos.

El uso de 25 mg administrados una vez por semana dan una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en placas

La dosis de etanercept 50 mg como una inyección subcutánea una vez a la semana (como una inyección subcutánea utilizando una jeringa de 50 mg o como dos inyecciones de 25 mg administrados aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg administrado dos veces a la semana (con una separación de 72 a 96 horas). Se pueden alcanzar respuestas más altas tratando desde el inicio y hasta por 12 semanas con una dosis de 50 mg dos veces a la semana hasta por 12 semanas, seguido, si es necesario, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos pueden ser tratados intermitentemente o continuamente, basados en el juicio del médico y de las necesidades individuales del paciente (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). El tratamiento deberá ser discontinuado en pacientes que no muestran respuesta después de 12 semanas. Con el uso intermitente, los ciclos de tratamiento subsecuentes al ciclo inicial deberán usar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces semanalmente.

- Población pediátrica

La dosis de etanercept está basada en el peso de los pacientes pediátricos. Los pacientes que pesan menos de 62.5 Kg deben ser dosificados adecuadamente en base a mg/Kg usando Enbrel® 25 mg/ml liofilizado y diluyente para la inyección (ver posteriormente las indicaciones específicas para dosificación). Los pacientes que pesan 62.5 Kg o más pueden ser dosificados usando una jeringa prellenada o pluma prellenada con dosis fija.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños ($\geq 2 < 18$ años de edad): 0.4 mg /kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (separados por 72 a 96 horas).

La administración de: glucocorticoides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con etanercept en niños.

Etanercept no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad.

Psoriasis en placas pediátrica (6 años de edad y mayores)

Niños (≥ 6 a < 18 años): 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes que no muestran respuesta después de las 12 semanas.

Si se indica un re-tratamiento, se deberá de seguir la guía de arriba en la duración del tratamiento. La dosis deberá ser 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años)

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Insuficiencia renal**

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Insuficiencia hepática**

No se requiere de ajuste en la dosis.

- **Método de administración**

Aplique Etanercept como inyecciones subcutáneas en el muslo, abdomen, o parte superior del brazo. Aplique cada nueva inyección a cuando menos a 3 cm de un sitio previo. NO se inyecte en áreas en las que la piel esté sensible, tenga moretones, esté enrojecida o esté dura.

Los pacientes o enfermeras que deban administrar (se) etanercept deben recibir instrucciones sobre las técnicas de inyección. La primera inyección deberá realizarse bajo la supervisión de un médico calificado si etanercept va a ser administrado por una enfermera o por el mismo paciente.

Polvo y diluyente para preparar solución inyectable

Los pacientes o cuidadores que administrarán etanercept deberán recibir instrucciones acerca del mezclado del polvo con el líquido. Etanercept reconstituido es una solución clara e incolora.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Antes de aplicar, la jeringa prellenada de un solo uso de etanercept deberá permitírsele alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la aguja no deberá ser retirada mientras se permite a la jeringa prellenada alcanzar la temperatura ambiente. La solución debe ser clara e incolora o amarillo pálido y prácticamente libre partículas visibles.

Solución inyectable en pluma prellenada

Antes de aplicar, la pluma prellenada de un solo uso de etanercept deberá permitírsele alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la aguja no deberá ser retirada mientras se permite a la pluma prellenada alcanzar la temperatura ambiente. Buscando a través de la ventana de inspección, la solución deberá de ser clara e incolora o amarillo pálido y prácticamente libre partículas visibles.

MANEJO

El polvo de etanercept se reconstituye asépticamente inyectando 1 mL del diluyente lentamente en el frasco. Se debe rotar suavemente el contenido para evitar la formación excesiva de espuma. Ocurrirá cierta formación de espuma; esto es normal. No se debe sacudir o agitar vigorosamente. La disolución usualmente toma menos de 10 minutos.

La tapa de plástico de la jeringa con solvente contiene látex (hule natural seco) Los pacientes y los cuidadores deberán de contactar a su médico antes de utilizar etanercept si la tapa de plástico de la jeringa con solvente será manejada por o si el etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada y pluma prellenada contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o cuidadores deberán contactar al médico antes de utilizar etanercept, si la tapa de la jeringa será manipulada o si etanercept será administrado a alguien con una hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex. El tapón del frasco contiene hule natural seco que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o cuando se inyecta el producto en personas con sensibilidad conocida o posible al látex.

Los pacientes, enfermeras o cuidadores que deben administrar (se) etanercept deben recibir instrucciones sobre el desecho apropiado de la jeringa y la aguja, y debe advertírseles que no vuelvan a usar estos artículos.

USO GERIÁTRICO

No se recomienda ningún ajuste específico a la dosis con base en la edad del paciente.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La dosis máxima tolerada de etanercept no ha sido establecida en humanos. Han sido administradas en voluntarios sanos dosis intravenosas únicas de hasta 60 mg/m² en un estudio de endotoxemia sin evidencia de toxicidades dosis-limitante. El nivel de dosis más alto evaluado en pacientes con artritis reumatoide ha sido una dosis de carga intravenosa de 32 mg/m² seguida por dosis subcutáneas de 16 mg/m² (~25 mg) administradas dos veces por semana.

Etanercept no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en ratones o ratas, posterior a una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o una dosis intravenosa única de 1000 mg/kg. El etanercept no produjo límites en las dosis o toxicidad en órganos blanco en monos cynomolgus posterior a la administración subcutánea de dos veces a la semana por 4 a 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resultó en una concentración sérica de la droga basada en el ABC que fue sobre 27 veces mayor que la obtenida en humanos a la dosis humana recomendada de 25 mg.

No se observó toxicidad dosis-limitante de la dosis durante los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

No hay ningún antídoto conocido para etanercept.

13. PRESENTACIONES

Caja con cuatro frascos ampula cada uno con 25 mg, cuatro jeringas con diluyente, 4 agujas de acero inoxidable, cuatro adaptadores del frasco ampula y ocho almohadillas impregnadas de alcohol isopropílico.

Caja con dos frascos ampula cada uno con 50 mg, dos jeringas con diluyente, 2 agujas de acero inoxidable, dos adaptadores del frasco ampula y cuatro almohadillas impregnadas de alcohol isopropílico.

Caja con cuatro charolas, cada charola contiene una jeringa prellenada con 25 mg/0.5mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

Caja con dos charolas, cada charola contiene una jeringa prellenada con 50 mg/mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

Caja con dos charolas, cada charola contiene 1 pluma prellenada con 50 mg/mL y una almohadilla impregnada con alcohol isopropílico.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el médico.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo ni en la lactancia

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

No se use en niños menores de cuatro años, ni tampoco en niños que no se les ha aplicado el esquema de vacunación completo.

La solución reconstituida no debe administrarse si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

La solución inyectable en jeringa prellenada o pluma prellenada debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora, amarillo pálido, y puede contener pequeñas partículas blancas o casi transparentes de proteína. No se use la solución si esta descolorida, nubosa, o si contiene otras partículas además de las descritas anteriormente o si el cierre ha sido violado.

Su venta requiere receta médica

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 557M99 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 133300415D0181

Fecha de aprobación: 18 de Junio de 2013

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	08/MAY/2013
Médico que revisó y aprobó:	Erika García
Fecha de Aprobación:	16/May/2013
Referencia:	Actualización de CDS en el rubro Restricciones de uso
Motivo y descripción del cambio:	durante el embarazo y la lactancia.