

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etanercept. Após reconstituição, a solução contém 10 mg/ml de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH₂ e CH₃ mas não a região CH₁ da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco. O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

O Enbrel não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite idiopática juvenil ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

Posologia

Populações especiais

Compromisso renal e hepático
Não é necessário ajuste posológico.

População pediátrica

A apresentação de 10 mg é para doentes pediátricos a quem foi prescrita uma dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 10 mg deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea. Enbrel pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para preparar e administrar uma injeção de Enbrel” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados (ou descritos) na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do Enbrel em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no cartão de alerta do doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e a eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cânceros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cânceros da pele

Foram notificados melanomas e cânceros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes adultos com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada

a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de *Wegener*

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infeções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ)
Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com Enbrel (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (taxa de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detectado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Enbrel, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos (ver adiante, Efeitos indesejáveis em adultos). As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais, são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com Enbrel, incluindo um número muito reduzido de casos

indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

População adulta

Efeitos indesejáveis em adultos

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infeções (tais como infeções respiratórias superiores, bronquite, infeções da bexiga e infeções da pele), reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro. As infeções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infeções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito

frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematófaga (síndrome de ativação macrofágica) †
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

†Ver a subsecção ‘Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil’, acima.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de

aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancro da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abscesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo

tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infecções ativas ou crônicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo Herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistêmicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem

absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Ver sumário do perfil de segurança, acima.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m^2 seguida de doses de 16 mg/m^2 , por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotóxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotóxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semelhança sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de três estudos na artrite idiopática juvenil, um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas, quatro estudos em adultos com artrite reumatoide, e quatro estudos em adultos com psoríase em placas.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, artrite após *pouchitis* (artrite enteropática), sintomas sistémicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios

nucleares da ARJ e melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. Alguns dos doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia ($n=103$), Enbrel em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2 %), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples, 60 doentes com oligoartrite estendida (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos e 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da descontinuação ou redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a: $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3

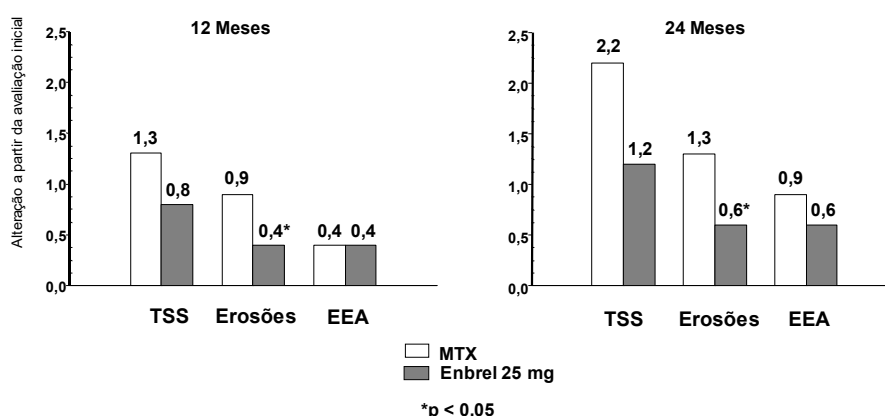
em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TSS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com

Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52ª semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52ª semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

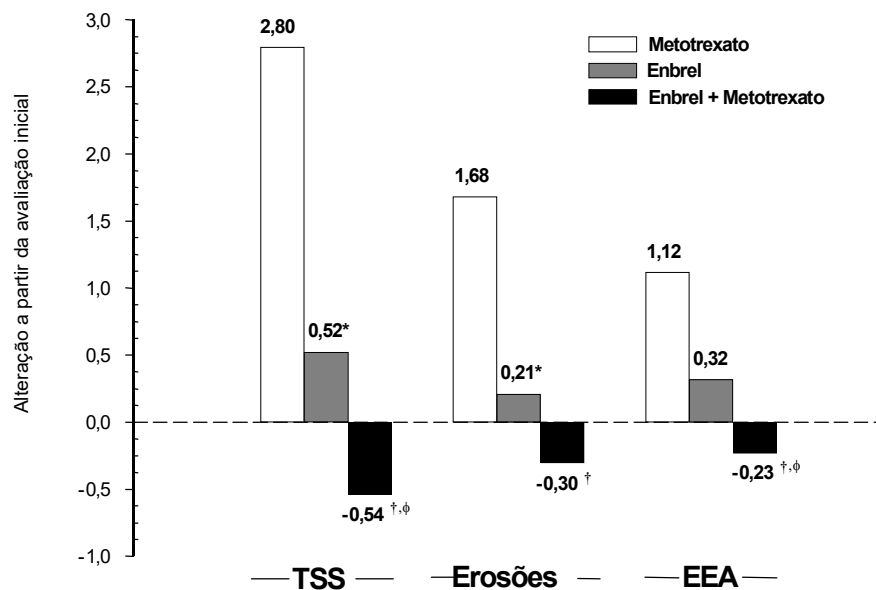
b: Os valores de DAS são médias.

c: Remissão define-se por DAS < 1,6

Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs metotrexato, [†] = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50

ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

RESPOSTAS DOS DOENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2, 3 E 4

Resposta (%)		-----Estudo 2-----				-----Estudo 3-----			-----Estudo 4-----			
		Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----Enbrel				Placebo n = 193 sem. 12	-----Enbrel		Placebo n = 46 sem. 12	-----Enbrel	
			25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
			2 vezes por semana		2 vezes por semana			2 vezes por semana	2 vezes por semana		1 vez por semana	1 vez por semana
			n = 162 sem. 12	n = 162 sem. 24 ^a	n = 164 sem. 12	n = 164 sem. 24 ^a		n = 196 sem. 12	n = 196 sem. 12		n = 96 sem. 12	n = 90 sem. 24 ^a

PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24ª semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência ($\text{PASI} \geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24ª semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12ª semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36ª semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12ª e a 36ª semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12ª semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24ª semana.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos de longo termo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detectados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo de longo termo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas

concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

Adultos

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg•h/l vs 316 mg•h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana (n=21) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana (n=16), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana (n=154) e 25 mg duas vezes por semana (n=148), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A *clearance* em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana

durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)

Sacarose

Trometamol

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (4 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil. O Enbrel é fornecido com seringas pré-cheias contendo água para preparações injetáveis. As seringas são de vidro tipo I

As embalagens contêm 4 frascos para injetáveis de Enbrel com 4 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4 agulhas, 4 adaptadores de frascos para injetáveis e 8 compressas com álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização Enbrel é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. A solução deve ser límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O Enbrel não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, em “INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE ENBREL” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/022

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 03 de fevereiro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

14-11-2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>