Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Enbrel
Fecha de CDS reemplazado: 15 de Marzo de 2021
Fecha Efectiva: 05 de Agosto de 2022
Versión CDS: 48.0+49.0+50.+51.0

1. DESCRIPCIÓN:

1.1 Ingrediente activo.

Etanercept (INN)
Etanercept es una proteína de fusión Fc p75 del receptor del factor de necrosis tumoral humano (TNFR), producida por tecnología ADN recombinante en ovario de hámster chino (OHC) del sistema de expresión de células de mamíferos. Etanercept es un dímero de una proteína quimérica producida genéticamente por fusión del dominio de unión del ligando extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral humano-2 (TNFR2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana. El componente Fc de etanercept contiene la región bisagra, los dominios CH_2 y CH_3 pero no el dominio CH_1 de IgG1.

Solubilidad: Etanercept es soluble en agua.
Peso molecular: (aparente) 150 kilodaltons.

- **Características físicas**

La solución para inyección en la jeringa precargada, el autoinyector y el cartucho dispensador de dosis única es clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido, y el líquido puede contener partículas amorfas de translúcidas a blancas a nivel de traza, con un pH de 6,3 $\pm$ 0,2

1.2 Nombres Comerciales Representativos

ENBREL®

MYCLIC® es la marca comercial del autoinyector que se encuentra disponible para ENBREL® 50 mg.

ENBREL® 25 mg solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.
ENBREL® 50 mg solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.

1.3 Clase farmacológica y terapéutica.

Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa).
Código ATC: L04AB01.

1.4 Formas de dosificación y vías propuestas de administración.

Solución para inyección en jeringa precargada, autoinyector y cartucho dispensador de dosis única

La vía de administración es subcutánea.

1.5 Composición y características farmacéuticas.

Cada jeringa precargada contiene 10 mg o 25 mg de etanercept (ingrediente activo). Cada autoinyector contiene 50 mg de etanercept.
Cada cartucho dispensador de dosis única contiene la jeringa precargada de 25 mg o 50 mg de etanercept.

1.6 Naturaleza y Contenido del Envase.

Solución para inyección de Jeringa Precargada.
Jeringa de vidrio claro (vidrio tipo I) con aguja de acero inoxidable, con tapa de caucho y émbolo plástico. La tapa de la aguja contiene caucho natural seco (látex) (ver sección "ADVERTENCIAS ESPECIALES").

Las cajas de cartón contienen jeringas precargadas de dosis única de ENBREL® (25 mg o 50 mg) o autoinyector de dosis única de ENBREL® y torundas de alcohol.

Solución para inyección en autoinyector MYCLIC®.
El autoinyector contiene una jeringa precargada de vidrio transparente (vidrio tipo I) con aguja de acero inoxidable calibre 27, con tapa de caucho y émbolo plástico. La tapa de la aguja del autoinyector contiene caucho natural seco (látex) (ver sección "ADVERTENCIAS ESPECIALES").
Las cajas de cartón contienen los autoinyectores de dosis única de etanercept (50 mg) y torundas de alcohol.

Solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.
Cartucho dispensador de dosis única que contiene una jeringa precargada de vidrio transparente de tipo I con una aguja de acero inoxidable de calibre 27, una cubierta de goma natural para la aguja complementada con un protector rígido de polipropileno para la aguja y un tapón del émbolo compatible con goma de bromobutilo. La jeringa precargada contiene 25 mg o 50 mg de ENBREL®. La tapa de la aguja de la jeringa precargada en el cartucho dispensador de dosis única contiene caucho natural seco [látex] (ver sección "ADVERTENCIAS ESPECIALES").

Las cajas contienen cartuchos dispensadores de dosis única de ENBREL® (25 mg o 50 mg) e hisopos con alcohol.

2. INDICACIONES.

ENBREL® está indicado para:

- **Artritis reumatoide.**

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. ENBREL® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ENBREL® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

- **Artritis juvenil idiopática.**

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

- **Artritis psoriásica.**

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

- **Espondiloartritis axial.**

- **Espondilitis anquilosante (EA).**

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

- **Espondiloartritis axial no radiográfica.**

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

- **Psoriasis en placas.**

ENBREL® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

- **Psoriasis pediátrica en placas.**

ENBREL® está indicado para el tratamiento de la psoriasis severa en placas en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

- **Uso en adultos:**

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de ENBREL® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de ENBREL® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de ENBREL® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente (ver EFICACIA CLÍNICA). El tratamiento se debe descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- **Población pediátrica:**

La dosificación de ENBREL® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija, un autoinyector, o un cartucho dispensador de dosis única.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores).
Niños (≥2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

ENBREL® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (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 se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con ENBREL®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años de edad):**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro renal:**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro hepático:**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Método de administración:**

Administrar ENBREL® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Dejar un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. NO inyecte en áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.

Los pacientes o sus cuidadores que están administrando ENBREL® deben ser instruidos sobre las técnicas de inyección. La primera inyección debe ser aplicada bajo supervisión de un profesional de la salud calificado, cuando ENBREL® es administrado por el mismo paciente o su cuidador.

Solución para inyección de Jeringa Precargada.

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa precargada de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa precargada alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

Solución para inyección en autoinyector.

Antes de la inyección, se debe permitir que el autoinyector de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras el autoinyector alcanza la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

Solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.

El cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando el dispositivo multiusos para un solo paciente denominado SMARTCLIC®. Antes de la inyección, se debe dejar que el cartucho dispensador de dosis única de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). No se debe quitar la cubierta de la aguja mientras se permite que el cartucho dispensador de dosis única alcance la temperatura ambiente. Al mirar a través de la ventana de inspección, la solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes.

El contenido total (0,5 mL para la concentración de la dosis de 25 mg o 1 mL para la concentración de la dosis de 50 mg) del cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando SMARTCLIC® solo para una inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado en la técnica de administración, los usuarios pueden administrar una dosis utilizando el dispositivo SMARTCLIC® con el cartucho dispensador de dosis única si su médico o profesional de la salud determina que es apropiado y con seguimiento médico según sea necesario.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe advertir a los pacientes que se administren la dosis tan pronto como lo recuerden, a menos que la siguiente dosis programada sea al día siguiente, en cuyo caso se debe omitir la dosis olvidada. Los pacientes deben seguir inyectándose el medicamento en sus días habituales. Si un paciente no recuerda el día en que debe recibir la siguiente inyección, indíquele que no debe tomar una dosis doble.
Ver también "INSTRUCCIONES PARA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL®"

4. CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto.
Sepsis o riesgo de sepsis. Ver secciones "ADVERTENCIAS ESPECIALES", "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS".

El tratamiento con ENBREL® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

5. ADVERTENCIAS ESPECIALES.

Infecciones:
Durante la utilización de ENBREL® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB) (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ENBREL® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de ENBREL® debe descontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de ENBREL® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones. Ver secciones "CONTRAINDICACIONES" "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS".

Tratamiento concurrente con anakinra:
La administración concomitante de ENBREL® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado. Ver sección "INTERACCIONES"

Tratamiento concurrente con abatacept:
En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección "INTERACCIONES").

Granulomatosis de Wegener:
En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron ENBREL® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:
En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con ENBREL® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], ENBREL® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con ENBREL® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de ENBREL®. No se recomienda la utilización de ENBREL® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan ENBREL® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

Información adicional para los pacientes.
- Los bloqueadores TNFα pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña la receta de un bloqueador de TNFα.
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFα.

Información adicional para los profesionales de la salud.
- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNFα están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos, ocasionando hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección por *Legionella* y *Listeria* se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y beneficios de los bloqueadores TNFα se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNFα y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa y prueba de infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFα.
- La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña la receta para un bloqueador de TNF.

6. PRECAUCIONES.

Reacciones alérgicas:
Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de ENBREL®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con ENBREL® debe descontinuarse inmediatamente. Ver también la sección “REACCIONES ADVERSAS”.

La tapa que protege a la aguja de la jeringa precargada, del autoinyector MYCLIC y el cartucho dispensador de dosis única contienen látex (caucho natural seco). Los pacientes o sus cuidadores deben contactar a su doctor antes de usar ENBREL®, si la tapa de la aguja será manipulada o si el producto será administrado a personas con hipersensibilidad (alergia) posible o conocida al látex.

Inmunosupresión:
Las terapias anti-TNF, como ENBREL®, pueden afectar las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos.

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel):

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferente a melanomas con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Se han recibido reportes durante el período post comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas del TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista del TNF comparados con los pacientes control. Sin embargo, la aparición de casos fue rara, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron terapia con el antagonista del TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ENBREL® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Neoplasias malignas (en particular los linfomas Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido ENBREL®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel:
Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. Se han reportado muy infrecuentemente casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con ENBREL®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían ENBREL®, en particular pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:
Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con ENBREL®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con ENBREL® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con ENBREL® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyendo cuadro hemático

completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasia sanguínea se deberá descontinuar la administración de ENBREL®.

Formación de autoanticuerpos:
El tratamiento con ENBREL® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes. Ver también la sección "REACCIONES ADVERSAS"

Vacunas:
En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo ENBREL® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían ENBREL®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con ENBREL®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con ENBREL®.

Trastornos neurológicos:
Aunque no se han realizado estudios clínicos que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con ENBREL® (Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS"). Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo evaluación neurológica, cuando se realiza terapia con ENBREL® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:
Durante el período poscomercialización, se han recibido reportes sobre empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo ENBREL®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de ENBREL® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia empeoramiento de la ICC en pacientes asignados al tratamiento con ENBREL®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen ENBREL® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:
Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con ENBREL®, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación del ENBREL® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo ENBREL® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones

fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido, lo que ha conllevado demoras en el tratamiento apropiado y en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:
Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo ENBREL® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos inmunosupresores, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando ENBREL® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:
Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían ENBREL®, aunque la relación de causalidad con ENBREL® no ha sido establecida.

Tuberculosis (TB).
En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo ENBREL®, se ha observado tuberculosis (incluyendo presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:
Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de ENBREL® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

7. EMBARAZO.

Los efectos de etanercept en los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohorte observacionales. Un registro de embarazos comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a ENBREL® en el primer trimestre (n=319) versus no expuestas a ENBREL® durante el embrazo (n=144). El cociente de probabilidades todo incluido ajustado para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 -7,35) y cuando los trastornos cromosómicos y genéticos conocidos se eliminaron fue de 2,49 (IC 95% 0,92–6,68). Los resultados no mostraron aumento de la frecuencia de malformaciones menores y ninguna

tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso del desarrollo postnatal.
En un segundo estudio observacional de registro en varios países, que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) con aquellas expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó aumento en el riesgo de defectos importantes de nacimiento (cociente de probabilidades ajustado 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró mayor riesgo de defectos menores de nacimiento, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. ENBREL® solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales para el feto. .

No hay datos preclínicos disponibles sobre toxicidad perinatal y posnatal de ENBREL® y sus efectos en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo se han realizado en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas a ENBREL® basadas en el ABC en ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanales y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). En las ratas o conejos o ratas neonatas no se observó evidencia de peligro para el feto debido a ENBREL®. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

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

8. LACTANCIA.

.En ratas lactantes, luego de la administración subcutánea, ENBREL® fue excretado en la leche y se detectó en el suero de las crías.

Se ha informado que etanercept se excreta en la leche humana en cantidades insignificantes después de la administración subcutánea y no se detecta en la circulación infantil. Enbrel puede usarse durante la lactancia si es claramente necesario.

Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas pueden ser excretados en la leche materna, se debe tomar una decisión si se debe descontinuar la lactancia o el uso de ENBREL® mientras se está lactando.

Si bien se espera que la exposición sistémica en un lactante amamantado sea baja debido a que etanercept se excreta poco en la leche materna, el médico debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar vacunas vivas a un lactante amamantado cuando la madre está recibiendo etanercept.

9. USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

ENBREL® no ha sido estudiado en niños <2 años de edad (Ver también las secciones “INDICACIONES” y “DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN”). Para información de seguridad

pediátrica específica relacionada con tumores malignos y vacunaciones, ver la sección Reacciones adversas.

10. USO EN PACIENTES GERIÁTRICOS.

No se recomiendan ajustes específicos de la dosificación basados en la edad de los pacientes.

11. INTERACCIONES.

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con ENBREL® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra versus los pacientes tratados con ENBREL® únicamente (ver la sección "ADVERTENCIAS ESPECIALES").

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección "ADVERTENCIAS ESPECIALES").

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó ENBREL® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con ENBREL® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones.
En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando ENBREL® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de ENBREL®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

12. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO.

No aplica.

13. EFECTOS EN ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria o vehículos.

14. ABUSO Y DEPENDENCIA.

No aplica.

15. REACCIONES ADVERSAS.

15.1 Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de ENBREL® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:
Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con ENBREL® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

Durante la experiencia post comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con ENBREL®.

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, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zóster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas) (ver “ADVERTENCIAS ESPECIALES”). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida, Pneumocystis, Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para ENBREL® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con ENBREL® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:
En el período post comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener (ver Advertencias Especiales).

Enfermedad pulmonar intersticial:
En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos

clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas:
En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune:
En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos:
En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (≥1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con ENBREL® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con ENBREL® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia (ver la tabla a continuación, Otras Reacciones Adversas).

15.2 Otras Reacciones adversas.

La siguiente tabla de reacciones adversas sospechosas está basada en las tasas de reportes de estudios clínicos y/o reportes espontáneos post comercialización:

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Muy Raro <1/10,000	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
Infecciones e infestaciones	Infección (Incluyendo infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infección en la piel)		Infecciones serias (Incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacterial, sepsis e infección parasitaria)	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas, virales y Legionella) (ver sección 5 y 6)		Reactivación de la Hepatitis B*, Listeria*

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	**Muy Común ≥1/10**	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco común ≥1/1000 a <1/100**	**Raro ≥1/10,000 a <1/1000**	**Muy Raro <1/10,000**	**Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanocítico (ver sección 5 y 6)	Melanoma maligno (ver sección 5 y 6) Linfoma*, Leucemia*		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 5 y 6)
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia.	Pancitopenia (ver sección 5 y 6)	Anemia aplásica* (Ver sección 5 y 6)	Histocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos)*
Trastornos del Sistema inmune		Reacciones alérgicas (*Ver trastornos de la piel y tejido subcutáneo)* Formación de anticuerpos	Vasculitis (incluyendo vasculitis ANCA Positiva)	Reacciones anafilácticas/alérgicas serias (incluyendo broncoespasmo), Sarcoidosis		
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza*			Eventos de desmielinización del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y condiciones de desmielinización localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 5 y 6), eventos de desmielinización periférica, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal* (ver sección 5 y 6), Convulsiones		
Trastornos visuales			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva	Nueva aparición de insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal*			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (*ver aumento de las enzimas hepáticas)*	Hepatitis autoinmune		

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Muy Raro <1/10,000	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea	Angioedema, psoriasis (nueva aparición o exacerbación, incluyendo todos los subtipos), Urticaria, erupción psoriasiforme*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme*	Necrólisis epidérmica toxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Lupus eritematoso cutáneo*, lupus eritematoso cutáneo subagudo*, síndrome lúpico.		
Trastornos generales y del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, moretones, eritema, picazón, dolor, e hinchazón)	Pirexia				

* RA identificadas en etapa post comercialización.

15.3 Población Pediátrica

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

- **Reacción adversa en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil:**

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que reciben ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportadas en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron generalmente leves y consistentes con aquellos comúnmente vistos en las poblaciones de pacientes pediátricos ambulatorios.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL® se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Se reportaron 4 eventos de síndrome de activación de macrófagos en los estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

- **Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis pediátrica en placas:**

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

16. SOBREDOSIS.

La dosis máxima tolerada de ENBREL® no ha sido establecida en humanos. Dosis únicas intravenosas hasta de 60 mg/m^2 han sido administradas a voluntarios sanos en un estudio de endotoxemia sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. El nivel de dosis más alto evaluado en pacientes con artritis reumatoide ha sido una dosis intravenosa de carga de 32 mg/m^2 seguido por dosis subcutáneas de 16 mg/m^2 (~ 25 mg) administrado dos veces a la semana.

Etanercept no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en ratones y ratas luego de una dosis subcutánea única de 2000 mg/Kg o una dosis intravenosa única de 1000 mg/Kg. El etanercept no dio lugar a una toxicidad limitante de la dosis ni del órgano blanco buscado en simios cynomolgus luego de la administración de dos dosis subcutáneas por semana, durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resultó en una concentración sérica del medicamento basada en el ABC, 27 veces mayor que la obtenida a la dosis recomendada de 25 mg en humanos.

No se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante los estudios clínicos de pacientes con artritis reumatoide.

No se conoce ningún antídoto para ENBREL®.

17. MECANISMO DE ACCIÓN.

Etanercept es una forma soluble dimérica de receptor de TNF p75 (factor de necrosis tumoral) que puede unirse a dos moléculas de TNF. Etanercept inhibe la unión tanto del TNF (TNFα) como de la linfotoxina alfa [LTα] (TNFβ) a los receptores TNF de la superficie celular, de esta forma inactiva biológicamente el TNF y previene las respuestas celulares mediadas por el TNF. El TNF es una citocina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide en pacientes adultos. El TNF y LTα son expresadas en pacientes con artritis juvenil crónica. Niveles elevados de TNF fueron encontrados en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática. En la placa de psoriasis, la infiltración por las células inflamatorias (incluyendo células T), causa un incremento en los niveles del TNF en las lesiones psoriásicas en comparación con los niveles en la piel no comprometida. Existen naturalmente dos receptores distintos para el TNF (RTNF), una proteína a 55 kilodalton (p55) y una a 75 kilodalton (p75) como moléculas monoméricas en la superficie celular y en formas insolubles. La actividad biológica del TNF es dependiente de la unión a cualquiera de los receptores de superficie celular. Etanercept puede también modular las respuestas biológicas controladas por moléculas adicionales (citocinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por el factor de necrosis tumoral. Etanercept inhibe la actividad del TNF *in vitro* y ha mostrado que afecta muchos modelos animales de inflamación, incluyendo la artritis inducida por colágeno en ratones.

18. EFICACIA CLÍNICA.

Esta sección presenta datos de cuatro estudios clínicos llevados a cabo en adultos con artritis reumatoide, tres estudios en artritis idiopática juvenil, un estudio en adultos con artritis psoriásica,

cuatro estudios en adultos con espondilitis anquilosante, dos estudios en adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, tres estudios en adultos con psoriasis en placas y dos estudios con 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 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa, que tuvieron terapia fallida con al menos una pero no más de cuatro DMARD (por su sigla en inglés). Se administraron dos veces a la semana dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de ENBREL® o placebo durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Las respuestas ACR 20 y 50 a los 3 y 6 meses fueron mayores en los pacientes tratados con ENBREL® que en los 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® vs. placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR 20 y ACR 50).

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron ENBREL® alcanzaron una respuesta ACR 70 en los meses 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron ENBREL®, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio de la terapia y casi siempre ocurrió a los tres meses. Se observó una respuesta a la dosis; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. ENBREL® fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios del ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta del ACR, como por ejemplo la rigidez matinal. Durante el estudio, cada 3 meses se aplicó un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado con la artritis. Comparados con los pacientes del control, todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con ENBREL® a los 3 y 6 meses.

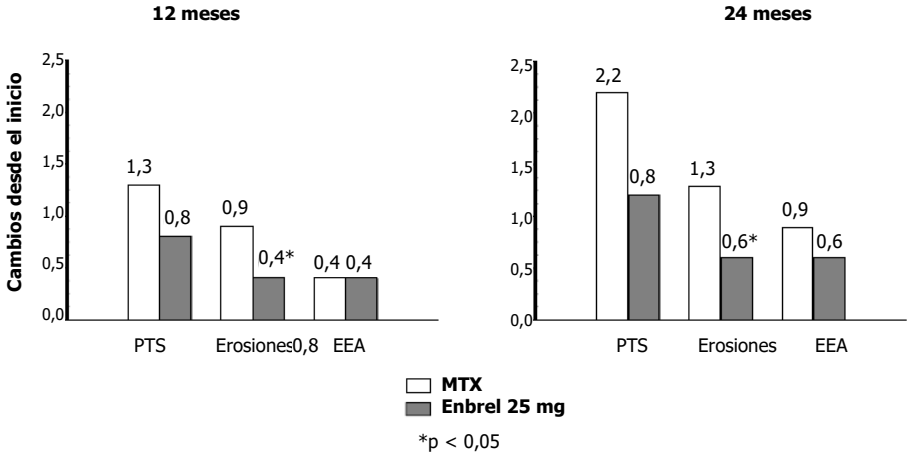
Después de la interrupción de ENBREL®, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. Según los resultados de estudios de etiqueta abierta, la reintroducción del tratamiento con ENBREL® después de interrupciones de hasta 24 meses produjo las mismas magnitudes de respuesta que la obtenida en pacientes que recibieron ENBREL® sin interrupción de la terapia. Se han observado respuestas duraderas continuas de hasta 10 años en los estudios de tratamiento de extensión de etiqueta abierta cuando los pacientes recibieron ENBREL® sin interrupción.

En un segundo estudio aleatorizado, controlado por principio activo se comparó la eficacia de ENBREL® con metotrexato, con evaluaciones radiográficas ciegas como criterio de valoración primario en 632 pacientes con artritis reumatoide activa (de duración menor de 3 años), que nunca habían recibido tratamiento con metotrexato. Se administraron subcutáneamente dos veces por semana durante 24 meses dosis de 10 o 25 mg de ENBREL®. Las dosis de metotrexato se aumentaron desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del estudio, y se continuó hasta los 24 meses. La mejoría clínica, incluyendo el inicio de la acción dentro de las dos semanas, lograda con 25 mg de ENBREL® fue similar a la observada en los estudios previos, y se mantuvo hasta por 24 meses. Al inicio del estudio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntajes medios de Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) de 1,4 a 1,5. El tratamiento con ENBREL® 25 mg produjo una mejoría sustancial, aproximadamente el 44% de los pacientes alcanzaron puntajes normales de

HAQ (menores de 0,5) a los 12 meses. Este beneficio se mantuvo en el segundo año de este estudio.

En este estudio, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en el Puntaje Total Sharp (PTS) y en sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron al inicio del estudio 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 términos de puntajes de erosión a los 12 y a los 24 meses. Las diferencias en PTS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y ENBREL® 25 mg. Los resultados se presentan en la siguiente figura**.**

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL® vs METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE < 3 AÑOS DE DURACIÓN.



En otro estudio activo controlado, doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados con ENBREL® solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg semanalmente, dosis mediana 20 mg), o la combinación de ENBREL® y metotrexato iniciados concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta menos que satisfactoria a al menos un DMARD diferente del metotrexato.

Los pacientes del grupo de ENBREL® en combinación con la terapia de metotrexato tuvieron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 significativamente mayores y mejoría en los puntajes Puntaje de Actividad de la Enfermedad (Disease Activity Store (DAS)) y Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) a las 24 y a las 52 semanas comparados con los pacientes de cualquiera de los grupos de terapia individual (los resultados se muestran en la siguiente tabla). Después de 24 meses de tratamiento, se observaron también ventajas significativas con la administración de ENBREL® en combinación con metotrexato, cuando ésta se comparaba con ENBREL® en monoterapia y metotrexato en monoterapia.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ENBREL® vs. METOTREXATO vs. ENBREL® EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN

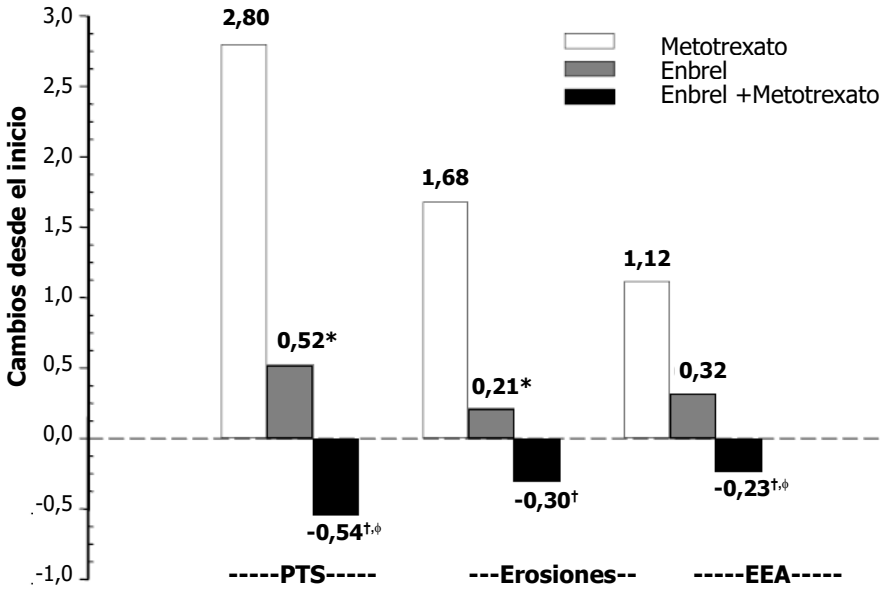
PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

Criterio de valoración	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			
Puntaje inicial[b]	5,5	5,7	5,5
Puntaje semana 52[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisión[c]	14%	18%	37%†, ϕ
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el estudio fueron considerados como pacientes que no respondían al tratamiento.
b: Los valores para el Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS) son los valores medios
c: La remisión se define como DAS < 1,6
Valores p de comparación de pares: **†** = p <0,05 para comparaciones de ENBREL®+ metotrexato vs. metotrexato y ϕ = p < 0,05 para comparaciones de ENBREL®+ metotrexato vs. Enbrel

El progreso radiográfico 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 con monoterapia para progresión radiográfica lenta (ver la siguiente figura).

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL® VS. METOTREXATO vs. 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 por pares: * = p <0,05 para comparaciones de ENBREL® vs. metotrexato, **†** = p < 0,05 para comparaciones de ENBREL®+ metotrexato vs. metotrexato y ϕ = p < 0,05 para comparaciones de ENBREL®+ metotrexato vs. Enbrel

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

a la administración de metotrexato como monoterapia.

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 progreso (cambio PTS ≤ 0,5) a los 24 meses era mayor en los grupos de ENBREL® en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de ENBREL® solo y de metotrexato solo (62%, 50% y 36%, respectivamente; p<0,05). La diferencia entre los grupos de ENBREL® solo y de metotrexato solo también fue significativa (p<0,05). Las tasas de no progreso, entre los pacientes del estudio que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de 78%, 70% y 61%, respectivamente.

Se evaluó la seguridad y eficacia de 50 mg de ENBREL® (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana en un estudio doble ciego controlado con placebo con 420 pacientes con artritis reumatoide activa.[2] En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes 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 regímenes de tratamiento de ENBREL® fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a su efecto sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a las 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

- **Población pediátrica con artritis idiopática Juvenil.**

Se evaluó la seguridad y eficacia de ENBREL® en un estudio dividido en dos fases con 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban distintas formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, pauciartritis, aparición sistémica). Se seleccionaron pacientes entre 4 y 17 años con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de intensidad moderada a severa, refractarios o con intolerancia al metotrexato. Se permitieron dosis estables de un solo antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (≤0,2 mg/kg/día o 10 mg máximo). En la primera fase del estudio, todos los pacientes recibieron dosis de 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de ENBREL® por vía subcutánea dos veces por semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica al cabo de 90 días se asignaron de forma aleatoria para seguir recibiendo ENBREL® o para recibir placebo durante 4 meses y fueron evaluados para detectar la exacerbación de la enfermedad. Las respuestas se evaluaron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría ≥30% en por lo menos 3 de los 6 criterios de evaluación para la ARJ y un deterioro ≥30% en no más de 1 de los 6 criterios, que incluyen: el número de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del paciente / padre, evaluación global del médico, evaluación funcional y VSG. La exacerbación de la enfermedad se estableció como ≥30% de deterioro en 3 de los 6 criterios de evaluación para la ARJ, ≥30% de mejoría en no más de 1 de los 6 criterios y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la primera fase del estudio, 51 de los 69 pacientes (74%) mostraron una respuesta clínica favorable e ingresaron a la segunda fase. En esta segunda fase, 6 de 25 pacientes (24%) que recibían ENBREL® manifestaron una exacerbación de la enfermedad en comparacion 20 de 26 pacientes (77%) del grupo de placebo (p=0,007). Desde el inicio de la segunda fase, la mediana de tiempo hasta la exacerbación, fue ≥116 días en los pacientes del grupo de ENBREL® y 28 días en los pacientes que recibieron placebo. Cada componente de los criterios de evaluación de la ARJ del grupo que recibió placebo empeoró, mientras que permaneció estable o mejoró el grupo que continuaba con ENBREL®. La información sugirió la posibilidad de una mayor incidencia de exacerbación entre aquellos pacientes con una mayor VSG basal. De los pacientes que mostraron una respuesta clínica a los 90 días y formaron parte de la segunda etapa del estudio, algunos permanecieron con ENBREL® continuando su mejoría desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras aquellos que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes pediátricos provenientes del

estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo ENBREL® durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis prolongada (OP) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con ENBREL® en dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes en el estudio principal, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales para un total de hasta 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) de los pacientes habían completado el estudio; 27 (25 %) recibían activamente ENBREL®, ,7 (6 %) se habían retirado del tratamiento debido a enfermedad baja/inactiva; 5 (5%) habían reiniciado Enbrel luego de un retiro temprano del tratamiento; 45 (41%) habían dejado de recibir Enbrel (pero permanecían bajo observación); y 25/109 (23%) pacientes habían abandonado permanentemente el estudio. Las mejoras en el estado clínico logradas en el estudio principal generalmente se mantuvieron para todos los criterios de valoración de eficacia durante todo el período de seguimiento. Los pacientes que recibianactivamente Enbrel podrían entrar en un período opcional de retratamiento de retiro una vez durante el estudio de extensión según el juicio del investigador sobre la respuesta clínica. 30 pacientes entraron en el período de retiro. Se informó que 17 pacientes tuvieron una exacerbación (definida como un empeoramiento de ≥30 % en al menos 3 de los 6 componentes de ACR Pediatrico con una mejora de ≥30 % en no más de 1 de los 6 componentes restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); la mediana de tiempo hasta la exacerbación después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. 13 pacientes fueron retratados y la mediana del tiempo hasta el retratamiento desde la abstinencia se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de puntos de datos, estos resultados deben interpretarse con precaución.

, Se notificó en el primer año del estudio de extensión, una neoplasia (enfermedad de Hodkin) en un paciente de 18 años con AIJ por EO. El número (tasa ajustada por exposición por 100 pacientes - año) de eventos adversos graves, tumores malignos e infecciones graves fue 40 (5,85 eventos por 100 pacientes -año), 1 (0,15 eventos por 100 pacientes - año) y 14 (2,05 eventos por 100 pacientes -año), respectivamente. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil que evalúen los efectos del tratamiento continuo con ENBREL® en pacientes que no responden dentro de los tres meses de haber iniciado el tratamiento con ENBREL®. Adicionalmente, no se han realizado estudios para evaluar los efectos de reducir la dosis recomendada de ENBREL® luego de su utilización prolongada en pacientes con AIJ.

La seguridad a largo plazo de la monoterapia con ENBREL® (n=103), ENBREL® más metotrexato (n=294), o la monoterapia con metotrexato (n=197) se evaluó por hasta 3 años en un registro de 594 niños de 2 a 18 años de edad con artritis idiopática juvenil, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años de edad. En general, las infecciones fueron reportadas más comúnmente en pacientes tratados con ENBREL® en comparación con los tratados con solo metotrexato (3,8 frente a 2%) y las infecciones asociadas con la utilización de ENBREL® fueron de naturaleza más severa.

- **Pacientes adultos con Artritis Psoriásica.**

Se evaluó la eficacia de ENBREL® en un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado con 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y artritis psoriásica activa (≥3 articulaciones hinchadas y ≥3 articulaciones sensibles) 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) espondilitis como anquilosis. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión objetivo cualificada ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes se habían tratado previamente con AINES (86%), DMARDs (80%) y corticoesteroides (24%). Los pacientes que en ese momento se estaban tratando con metotrexato (estables durante ≥2 meses) pudieron continuar a una dosis estable menor o igual a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis subcutáneas de 25 mg de ENBREL® (con base en los estudios de determinación de la dosis con pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podían ingresar a un estudio de extensión de etiqueta abierta de largo plazo de 2 años de duración total.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 20, 50 y 70 y porcentajes de mejoría en los Criterios de Respuesta de Artritis Psoriásica (PsARC).

La siguiente tabla resume los resultados:

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® subcutáneo dos veces a la semana.
b: p < 0,001, ENBREL® vs. placebo
c: p < 0,01, ENBREL® vs. 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® resultó significativamente mejor que el placebo en todas las mediciones de actividad de la enfermedad (p < 0,001), y las respuestas fueron similares con y sin terapia concomitante de metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada punto del tiempo utilizando el índice de discapacidad del HAQ. El puntaje del índice de discapacidad fue significativamente mejor en todos los puntos del tiempo 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. Se obtuvieron las

radiografías de las manos y las muñecas al inicio del estudio y a los meses 6, 12 y 24. El PTS modificado a los 12 meses se presenta en la siguiente tabla. En un análisis en el que todos los pacientes que se retiraron del estudio por alguna razón se consideraron como que presentaron progreso, el porcentaje sin progreso (cambio de PTS ≤0,05) a los 12 meses era mayor en el grupo de ENBREL® que en el grupo de placebo (73% vs. 47%, respectivamente, p≤0,001). El efecto de ENBREL® sobre el progreso radiográfico se mantuvo en pacientes que continuaron el tratamiento hasta el segundo año. Se observó un progreso más lento en el daño de las articulaciones periféricas en pacientes con articulaciones simétricas poliarticulares.

CAMBIO MEDIO (ES) ANUAL EN EL PUNTAJE TOTAL DE SHARP (TSS) DESDE EL INICIO DEL ESTUDIO.

Tiempo	Placebo (n=104)	ENBREL® (n=101)
Mes 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

ES = error estándar
a: p= 0,0001

El tratamiento de ENBREL® mejoró la función física durante el periodo doble ciego, y este beneficio se mantuvo durante la exposición de largo plazo de hasta 2 años.

No existe evidencia suficiente de la eficacia de ENBREL® en pacientes con artritis similar a espondilitis anquilosante y artropatías psoriásicas mutilantes debido al número pequeño de pacientes estudiados.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis psoriásica utilizando un régimen de dosis de 50 mg una vez a la semana. La evidencia de eficacia para el régimen de dosis una vez a la semana para esta población de pacientes se basa en los datos de estudios en pacientes con espondilitis anquilosante.

- **Pacientes adultos con espondilitis anquilosante.**

La eficacia de ENBREL® en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 estudios doble ciego, aleatorizados que comparan la administración de 25 mg de ENBREL® dos veces a la semana con placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los que 203 se trataron con ENBREL®. El mayor de estos estudios (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de los valores de la EAV para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AINES o corticoesteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron subcutáneamente dosis de 25 mg de ENBREL® (con base en los estudios de determinación de la dosis con pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La medida primaria de eficacia (ASAS20) era una mejoría ≥20% en al menos 3 de los 4 dominios de la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) (evaluación global de paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) y ausencia de deterioro en los dominios restantes. Las respuestas ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con mejoría del 50% y del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con ENBREL® resultó en mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las 2 semanas después del inicio del 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® vs. placebo		
b: p = 0,002, ENBREL® vs. 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 la terapia. Las respuestas fueron similares en pacientes que estaban recibiendo o no terapias concomitantes al inicio del estudio.

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

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

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica.

Estudio 1

Se evaluó la eficacia de ENBREL® en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (nr-AxSpa) en un estudio aleatorizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo. El estudio evaluó a 215 pacientes adultos (población con intención de tratar modificada) con nr-AxSpa activa (18 a 49 años de edad), definidos como los pacientes que cumplen con los criterios de clasificación ASAS de espondiloartritis axial pero que no cumplen con los criterios modificados de Nueva York para SpA. Los pacientes también debían tener una respuesta inadecuada a dos o más AINEs. En el período a doble ciego, los pacientes recibieron ENBREL® 50 mg semanalmente o placebo durante 12 semanas. La medida primaria de eficacia (ASAS 40) fue un 40% de mejora en al menos tres de los cuatro dominios de ASAS y una ausencia de deterioro en el dominio restante. Se obtuvieron las IRM de la articulación sacroilíaca y la columna para evaluar la inflamación en el periodo inicial y en la semana 12. El período a doble ciego fue seguido por un período abierto durante el que todos los pacientes recibieron ENBREL® 50 mg semanalmente por hasta un adicional de 92 semanas.

En comparación con el placebo, el tratamiento con ENBREL® dio como resultado una mejora de importancia estadística en la ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejora

importante para la remisión parcial de ASAS y BASDAI 50. Los resultados de la semana 12 se muestran en la tabla a continuación.

Respuesta de eficacia en el estudio de nr-AxSpa controlado con placebo: porcentaje de pacientes que alcanzaron criterios de valoración.

Respuestas clínicas a doble ciego en la semana 12	Placebo N=106 a 109*	ENBREL® N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS remisión parcial	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para cada criterio de valoración
**ASAS= Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
*** Índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath
a: p<0,001, b:<0,01 y c:<0,05, respectivamente entre ENBREL® y placebo

En la semana 12, hubo una mejora de importancia estadística en el puntaje del SPARCC (Consorcio de investigación sobre la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca medida a través de la IRM para pacientes que recibían ENBREL®. El cambio medio ajustado desde el período inicial fue de 3,8 para los pacientes tratados con ENBREL® (n=95) en comparación con 0,8 para los tratados con placebo (n=105) (p<0,001).

Se evaluó la calidad de vida relativa a la salud y la función física utilizando los cuestionarios de BASFI (índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath), de EuroQol 5D y SF-36. ENBREL® mostró una mejora de importancia estadística superior en el BASFI, el Indicador del estado de salud global EQ5D y el puntaje del componente físico (PCS) SF-36 desde el punto inicial a la semana 12 en comparación con el placebo.

Las respuestas clínicas entre los pacientes nr-AxSpa que recibieron ENBREL® fueron evidentes en la primera consulta (2 semanas) y se mantuvieron durante los 2 años de tratamiento. Las mejoras en la calidad de la vida y la función física relacionadas con la salud también se mantuvieron durante 2 años de terapia. Los datos de 2 años no revelaron nuevos hallazgos de seguridad.

Estudio 2

Este estudio multicéntrico, abierto, de fase 4 y de 3 períodos evaluó la retirada y el retratamiento de ENBREL® en pacientes con nr-AxSpa activo que lograron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), por sus siglas en inglés, proteína C reactiva (PCR) inferior a 1,3) tras 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con nr-AxSpa activa (de 18 a 49 años de edad), definidos como aquellos pacientes que cumplen los criterios de clasificación de espondiloartritis axial de la Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS por sus siglas en ingles) (pero no cumplen los criterios modificados de Nueva York para AS), que tienen hallazgos positivos en la RM (inflamación activa en la IRM altamente sugestiva de sacroileítis asociada con SpA) y/o PCRhs positiva (definida como proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRhs] > 3 mg/L), y síntomas activos definidos por PCR ASDAS mayor que o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de Enbrel de etiqueta abierta más un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el Período 1. También se requirió que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En la semana

24, 119 (57 %) pacientes alcanzaron la enfermedad inactiva y entraron en la fase de abstinencia de 40 semanas del Período 2 en la que los sujetos descontinuaron etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La medida principal de eficacia fue la aparición de brotes (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) ASDAS mayor o igual a 2,1) dentro de las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes que recrudecieron fueron tratados nuevamente con Enbrel 50 mg semanalmente durante 12 semanas (Período 3).

En el Período 2, la proporción de pacientes que experimentaron ≥1 brote aumentó del 22 % (25/112) en la semana 4 al 67 % (77/115) en la semana 40. En general, el 75 % (86/115) de los pacientes experimentaron un brote en la semana 4 en cualquier momento dentro de las 40 semanas siguientes a la retirada de Enbrel.

El objetivo secundario clave del estudio 2 fue estimar el tiempo hasta el brote después de la retirada de Enbrel y, además, comparar el tiempo hasta el brote con los pacientes del Estudio 1 que cumplieron con los requisitos de ingreso a la fase de retirada del Estudio 2 y continuaron con la terapia con Enbrel.

La mediana del tiempo hasta el brote tras la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95 %: 13-14 semanas). Menos del 25 % de los pacientes del Estudio 1 a los que no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del Estudio 2. El tiempo hasta el brote fue estadísticamente significativamente más corto en los sujetos que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (Estudio 2) en comparación con sujetos que recibieron tratamiento continuo con etanercept (Estudio 1), p<0,0001,140

De los 87 pacientes que entraron en el Período 3 y fueron tratados nuevamente con Enbrel 50 mg semanales durante 12 semanas, el 62 % (54/87) alcanzaron la enfermedad inactiva, y el 50 % de ellos la alcanzaron en 5 semanas (IC del 95 %: 4,8 semanas).

- **Pacientes adultos con psoriasis en placas.**

La seguridad y eficacia de ENBREL® en pacientes con psoriasis en placas, fueron evaluadas en tres estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En los tres estudios el criterio de valoración de eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 a las 12 semanas (ej., al menos 75% de mejoría en el índice del Área de Psoriasis y en la Severidad desde el periodo inicial).

El estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes de 18 años de edad o mayores, con psoriasis en placas activa pero estable clínicamente, y con ≥10% del área de la superficie corporal involucrada. Ciento doce (112) pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de ENBREL® de 25 mg (n=57) o placebo (n=55) dos veces a la semana por 24 semanas.

El estudio 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis crónica en placas y tuvo los mismos criterios de inclusión del estudio 1 con la adición de un PASI mínimo de 10 en la fase de selección. ENBREL® fue administrado 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 por 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo del tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis ya mencionadas de ENBREL®. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes en el grupo placebo comenzaron el tratamiento enmascarado con ENBREL® (25 mg dos veces a la semana); los pacientes en los grupos del tratamiento activo continuaron hasta la semana 24 con la dosis a la que habían sido originalmente asignados de forma aleatoria.

El estudio 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión del estudio 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o de 50 mg de ENBREL®, o placebo dos veces a la semana por 12 semanas posteriormente todos los pacientes continuaron

recibiendo ENBREL® 25 mg con etiqueta abierta dos veces a la semana por 24 semanas adicionales.

En el estudio 1, el grupo tratado con ENBREL® tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta PASI 75 a la semana 12 (30%) comparado con el grupo tratado con placebo (2%) (p<0,0001). A las 24 semanas, el 56% de los pacientes en el grupo tratado con ENBREL® había alcanzado PASI 75 comparado con el 5% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados relevantes de los estudios 2 y 3 son indicados a continuación:

	RESPUESTAS DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3							
	ESTUDIO 2					ESTUDIO 3		
	Placebo	ENBREL				Placebo	ENBREL	
		25 mg 2 veces/sem		50 mg 2 veces/sem			25 mg 2 veces/sem	50 mg 2 veces/sem
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196
Respuesta	Sem 12	Sem 12	Sem 24[a]	Sem 12	Sem 24[a]	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[b], claro o casi claro, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

2 veces/sem: Dos Veces Por Semana
*p ≤ 0,0001 comparado con el placebo
a. En la semana 24 del estudio 2, no se realizaron comparaciones estadísticas con el placebo porque el grupo original con placebo comenzó a recibir ENBREL® 2 veces/sem de la semana 13 a la 24
b. Evaluación global estática del dermatólogo. Claro o casi claro: definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron ENBREL®, se manifestaron respuestas significativas relacionadas con el placebo que se manifestaron en la primera visita (2 semanas), y que se mantuvieron durante las 24 semanas de la terapia.

El estudio 2 también tuvo un periodo de retirada de la medicación durante el cual los pacientes que alcanzaron una mejoría del PASI de al menos 50% a la semana 24, suspendieron el tratamiento. Los pacientes fueron observados fuera del tratamiento por la ocurrencia de rebote (PASI ≥ 150 % del periodo inicial) y por el tiempo de recaída (definido como la pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre el periodo inicial y la semana 24). Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis retornaron gradualmente con una mediana de tiempo de tres meses para recaída de la enfermedad. No se manifestaron rebotes de la enfermedad ni eventos adversos serios no relacionados con la psoriasis. Hubo alguna evidencia para apoyar el beneficio de retratamiento con ENBREL®, en pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento.

En el estudio 3, la mayoría de los pacientes (77%) fueron inicialmente aleatorizados para recibir 50 mg dos veces por semana y tuvieron la disminución de su dosis a la semana 12 y para recibir 25 mg dos veces por semana manteniendo su respuesta PASI 75 hasta la semana 36. Para los pacientes que recibieron 25 mg dos veces a la semana a través del estudio, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 y 36.

En los estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 meses) en los que se administró ENBREL® sin interrupción, la respuesta clínica fue sostenida y la seguridad fue similar a la de los estudios de menor duración.

- **Pacientes pediátricos con psoriasis en placas.**

La eficacia de ENBREL® fue evaluada en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placas severa (como se estableció por el puntaje sPGA ≥ 3, que involucra ≥ 10% de BSA y PASI ≥ 12). Los

pacientes que eran elegibles para el estudio tenían antecedentes de haber recibido fototerapia o terapia sistémica o fueron controlados inadecuadamente durante la terapia tópica.

Los pacientes recibieron ENBREL® 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. A la semana 12, más pacientes aleatorizados a ENBREL® presentaban respuestas positivas de eficacia (por ejemplo: PASI 75) que los pacientes aleatorizados a placebo.

Resultados para Psoriasis Pediátrica en Placas 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 “claro” o “mínimo”, n (%)	56 (53%)	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA: Evaluación Global por el Médico-estática
a. p< 0,0001 comparada con placebo

Después de un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes que ingresaron al período de etiqueta abierta recibieron ENBREL® 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante el período de etiqueta abierta fueron similares a las observadas en el período doble ciego.

Durante un período de retirada aleatorizado, significativamente más pacientes que fueron aleatorizados nuevamente a placebo experimentaron recaídas en la enfermedad (pérdida de la respuesta PASI 75) comparados con los pacientes que fueron aleatorizados nuevamente a ENBREL®. Con la terapia continua, la respuesta se mantuvo por hasta 48 semanas.

La seguridad y la eficacia a largo plazo de ENBREL® 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana se evaluó en un estudio de extensión abierto con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placas por hasta 2 años, en el estudio de 48 semanas antes. La experiencia a largo plazo con ENBREL® fue similar al estudio de 48 semanas y no reveló ningún resultado nuevo con respecto a la seguridad.

19. FARMACOCINÉTICA.

- **Absorción.**

ENBREL® se absorbe lentamente del sitio de inyección subcutánea alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de la única dosis. La biodisponibilidad absoluta es de 76%.

- **Distribución.**

Después de la dosis única subcutánea de 25 mg de ENBREL®, el promedio máximo de concentración sérica 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. No se ha evaluado formalmente la proporcionalidad de la dosis, pero no hay una aparente saturación de la depuración a través del rango de la dosis.

El volumen de distribución en estado estable luego de la administración subcutánea es 13,9 ± 9,4 L.

Luego de la dosis continuada con ENBREL® en pacientes con artritis reumatoide (n=25) por seis meses con 25 mg dos veces por semana, los niveles promedio observados fueron 3,0 μg /mL

(rango 1,7 a 5,6 μg /mL). Basados en los datos disponibles, los pacientes en forma individual pueden sufrir de un incremento de dos a cinco veces en los niveles séricos con dosis repetidas.

- **Eliminación.**

Etanercept se elimina lentamente del cuerpo. La vida media es de aproximadamente 80 horas.

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

La radioactividad es eliminada en la orina luego de la administración de etanercept radiomarcado en pacientes y voluntarios.

- **Deterioro hepático y renal.**

Aunque hay eliminación de la radioactividad en la orina después de la administración de etanercept radiomarcado en pacientes y voluntarios, no se observaron incrementos en las concentraciones de etanercept en pacientes con falla hepática o renal aguda, por lo que la presencia del deterioro renal y hepático no requiere cambio de la dosis.

- **Género.**

No hay diferencia farmacocinética aparente entre hombre y mujer.

- **Relación concentración/efecto.**

Las concentraciones séricas en estado de equilibrio de 1 a 2 mg/L de etanercept están asociadas con un efecto óptimo, y son obtenidas con dosis de 25 mg de ENBREL® dos veces por semana. En un estudio cruzado de etiqueta abierta, de una sola dosis, de dos grupos de tratamiento en 28 voluntarios sanos, se encontró que el ENBREL® administrado como una sola inyección de 50 mg/mL era bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.

20. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA.

- **Carcinogenicidad.**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ENBREL®. Estos estudios a largo plazo en animales no son factibles porque los animales pueden desarrollar anticuerpos al etanercept, pues es una proteína humana.

- **Mutagenicidad.**

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

- **Disfunción de la fertilidad.**

No han sido conducidos estudios a largo plazo en animales para evaluar el efecto en la fertilidad de ENBREL®.

21. COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES.

En ausencia de estudios de incompatibilidad, ENBREL® no debe ser mezclado con otros medicamentos.

22. MANIPULACIÓN.

La tapa que protege a la aguja de la jeringa precargada, del autoinyector MYCLIC y el cartucho dispensador de dosis única contienen látex (caucho natural seco). Los pacientes o sus cuidadores deben contactar a su doctor antes de usar ENBREL®, si la tapa de la aguja será manipulada o si el producto será administrado a personas con hipersensibilidad (alergia) posible o conocida al látex.

Los pacientes o sus cuidadores quienes van a administrar ENBREL® deben ser instruidos acerca de cómo se desechan apropiadamente la jeringa y la aguja, y deben ser advertidos sobre la no reutilización de estos elementos.

Los materiales desechables, jeringas y medicamentos no utilizados deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Ver también la sección “INSTRUCCIONES PARA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL® “EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTÁNEO”

23. ALMACENAMIENTO Y TIEMPO DE VIDA ÚTIL.

ENBREL® debe ser almacenado refrigerado entre 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congelar.

Mantener las jeringas precargadas, autoinyectores y el cartucho dispensador de dosis única en la caja externa para proteger de la luz.

24. MANEJO DE DESECHOS.

No aplica.

25. INSTRUCCIONES PARA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL®.
EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTÁNEO.

SOLUCIÓN EN PRESENTACIÓN DE JERINGA PRECARGADA ENBREL®
Esta sección se encuentra dividida dentro de las siguientes subsecciones:

- Introducción.
- Paso 1: Preparación para una inyección.
- Paso 2. Elección del sitio de inyección.
- Paso 3: Inyección de la solución de ENBREL®.
- Paso 4: Descarte de desechos.

Introducción.
Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar ENBREL®. Por favor léalas cuidadosamente y sígalas paso a paso. El médico o su asistente le instruirán en las técnicas de autoinyección o en la aplicación de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que usted esté seguro de que entendió cómo preparar y administrar la inyección.

Antes de su utilización, la solución de ENBREL® no debe ser mezclada con otro medicamento.

Paso 1. Preparación para una inyección.

1) Seleccione una superficie plana de trabajo, limpia y bien iluminada.

2) Saque del refrigerador la caja que contiene las jeringas precargadas de ENBREL® y colóquela en la superficie plana de trabajo. Saque una jeringa precargada y una torunda de alcohol y colóquelas en la superficie de trabajo. No agite la jeringa precargada de ENBREL®. Devuelva al refrigerador (2 °C a 8° C) la caja que contiene las jeringas precargadas sobrantes. Si usted tiene alguna duda acerca del almacenamiento, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico para más instrucciones.

3) Verifique la fecha de vencimiento en la jeringa precargada. No utilice el producto, si éste se encuentra vencido y contacte al farmacéutico para mayor información.

4) Espere 15 a 30 minutos para que la jeringa precargada de ENBREL® alcance la temperatura ambiente. NO remueva la tapa que protege a la aguja mientras que la jeringa precargada de ENBREL® alcanza la temperatura ambiente. Esperar hasta que la solución alcance la temperatura ambiente puede hacer más confortable la inyección. No caliente el ENBREL® por ningún medio diferente al que se menciona aquí (por ejemplo, no caliente el producto en un microondas ni en agua caliente).

5) Reúna los elementos adicionales que necesitará para su inyección. Estos incluyen: la torunda de alcohol de la caja de Enbrel, y un algodón o gasa.

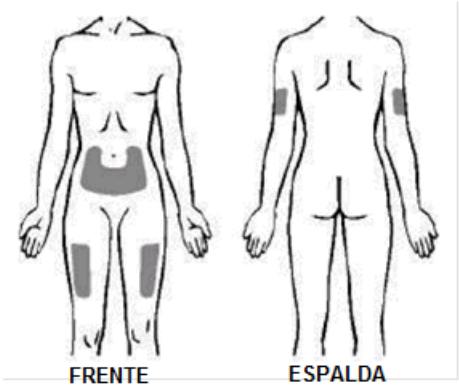
6) Lave sus manos con jabón y agua tibia.

7) Inspeccione la solución en la jeringa precargada. Ésta deberá ser clara a opalescente, incolora a amarilla, y el líquido puede contener partículas amorfas translúcidas a blancas a nivel de trazas. Esta apariencia es normal para ENBREL®. No utilice la solución si se observa decolorada, turbia o si están presentes partículas diferentes a las antes mencionadas. Si siente inquietud con relación a la apariencia de la solución contacte al farmacéutico para asistencia.

Paso 2. Elección del sitio de inyección.

1) Se recomiendan tres sitios de inyección para la administración de la jeringa precargada de ENBREL®, en los que se incluyen: (1) En la parte anterior del muslo medio; (2) el abdomen, excepto en el área de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) en el área exterior de los brazos superiores (ver diagrama 1)). Si se autoinyecta, no debe utilizar el área exterior de los brazos.

Diagrama 1.



2) Alterne los sitios de la inyección cada vez que aplique una nueva inyección. Deje un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. No inyecte en áreas donde la piel este sensible, con hematoma, enrojecida o dura. Evite áreas con cicatrices o marcas de extensiones.

3) Si usted o un niño tienen psoriasis, usted no debe tratar de inyectar directamente en capas levantadas de piel, o en piel gruesa, roja o parches de piel escamosa ("lesiones de piel psoriásicas").

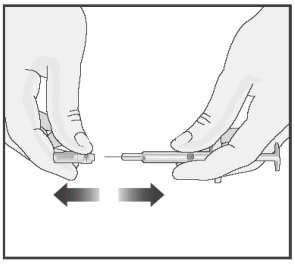
Paso 3: Inyección de la solución de ENBREL®.

1) Limpie el sitio dónde va a inyectar ENBREL® con una torunda de alcohol, realizando movimientos circulares. NO toque nuevamente esta área antes de administrar la inyección.

2) Recoja la jeringa precargada de la superficie plana de trabajo. Retire la cubierta de la aguja jalándola firmemente y en forma recta de la jeringa (ver Diagrama 2). Tenga cuidado de no doblar o torcer la cubierta durante la remoción para evitar dañar la aguja.

Cuando usted retire la tapa que cubre la aguja, puede haber una gota de líquido al final de la aguja; lo cual es normal. No toque la aguja ni tampoco la toque con cualquier superficie. Ni golpee el tapón del émbolo. Si lo hace puede causar que el líquido se salga.

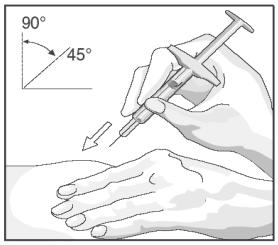
Diagrama 2.



3) Cuando el área limpia de la piel esté seca, forme un pellizco en la piel y manténgala firmemente con una mano. Con la otra mano, mantenga la jeringa inclinada como un lápiz.

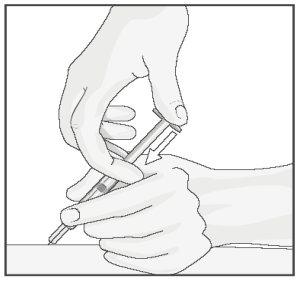
4) Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final dentro de la piel en un ángulo entre 45º y 90º. A través de su experiencia, encontrará el ángulo más confortable para usted. Tenga cuidado de no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lento, o con gran fuerza.

Diagrama 3.



5) Cuando la aguja esté insertada completamente dentro de la piel, suelte la piel que está sosteniendo. Con la mano libre, sostenga la jeringa cerca de su base para estabilizarla. Posteriormente empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad lenta, estable (ver Diagrama 4).

Diagrama 4.



6) Cuando vacíe la jeringa, retire la aguja fuera de la piel, tratando de mantener cuidadosamente el mismo ángulo con que la inserto. Puede haber un pequeño sangrado en el sitio de la inyección. Usted puede presionar el sitio de inyección durante 10 segundos con un algodón o una gasa. No frote en el sitio de inyección. Si es necesario usted puede cubrir el sitio de inyección con una venda.

Paso 4: Manejo de desechos

La jeringa precargada es solamente para administrar en una única dosis. La jeringa ni la aguja NUNCA deben ser reutilizadas. NUNCA tape nuevamente la aguja. Deseche inmediatamente la aguja y la jeringa de acuerdo con las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico.

Si usted tiene alguna pregunta sobre la aplicación por favor consulte a su médico, enfermera o farmacéutico quienes son las personas más familiarizadas con ENBREL®.

26. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE ENBREL® SOLUCIÓN EN LA PRESENTACIÓN DE AUTOINYECTOR MYCLIC

Esta sección se encuentra dividida dentro de las siguientes subsecciones:

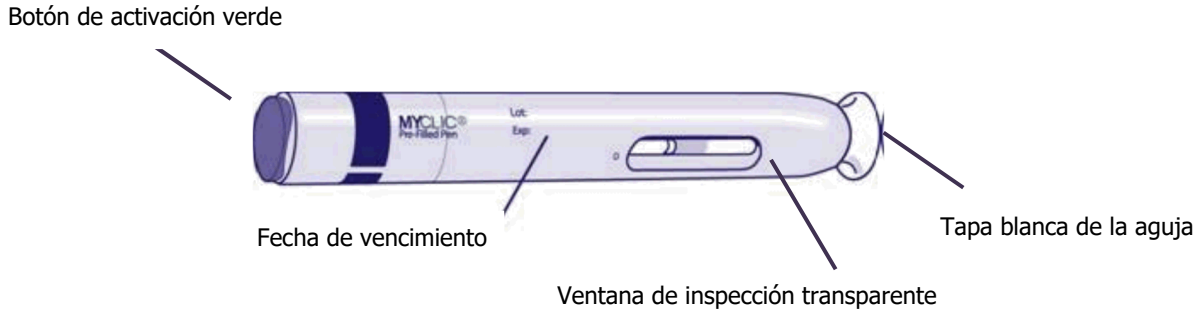
- Introducción.
- Paso 1: Preparación para una inyección.
- Paso 2. Elección del sitio de inyección.
- Paso 3: Inyección de la solución de ENBREL®.
- Paso 4: Disposición del autoinyector MYCLIC utilizado.

Introducción.

Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar el autoinyector MYCLIC para inyectar ENBREL®. Por favor léalas cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico o enfermera le indicarán como inyectar ENBREL®. No intente aplicar la inyección hasta que esté seguro que comprende apropiadamente la utilización del autoinyector MYCLIC. Si tiene preguntas sobre la forma de realizar la inyección, pida ayuda a su médico o enfermera.

Diagrama 1

Autoinyector MYCLIC



Paso 1. Preparación de la inyección de ENBREL®

1) Seleccione una superficie plana, limpia y bien iluminada.

2) Reúna los elementos que necesita para la inyección en la superficie seleccionada:

   a. Un autoinyector y una torunda de alcohol (tómelos de la caja de autoinyectores que tiene en su refrigerador). No agite el autoinyector.
   b. Una torunda de algodón o una gasa.

3) **Revise la fecha de vencimiento (mes/año) de la autoinyector**. Si ya venció, no la utilice y solicite ayuda a su farmacéutico.

4) Inspeccione la solución en el autoinyector mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla y el líquido puede contener partículas amorfas, translúcidas a blancas a nivel de trazas. Esta apariencia es normal para el ENBREL®. No utilice la solución si la observa decolorada, turbia o si están

presentes partículas diferentes a las antes mencionadas. Si le preocupa la apariencia de la solución, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico para asistencia.

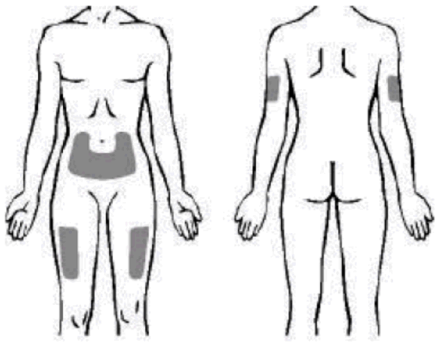
5) **Deje la tapa blanca de la aguja en su lugar y espere aproximadamente 15 a 30 minutos** para permitir que la solución de ENBREL® en el autoinyector alcance la temperatura ambiente. Esperar hasta que la solución alcance la temperatura ambiente hará más confortable la inyección para usted. No caliente de ninguna otra forma. **Deje siempre el autoinyector fuera de la vista y el alcance de los niños**.

Mientras espera que la solución en el autoinyector alcance la temperatura ambiente, lea el Paso 2 y seleccione el sitio de inyección.

Paso 2. Selección del sitio de inyección (ver Diagrama 2).

1) El sitio de inyección recomendado es el centro de la parte frontal de los muslos. Si lo prefiere, puede utilizar el área del estómago, pero asegúrese de seleccionar un sitio a una distancia de al menos 5 cm del ombligo. Si otra persona le está aplicando la inyección, se puede utilizar el área externa de los brazos.

Diagrama 2



2) Cada inyección se debe administrar al menos a 3 cm de donde se realizó la última inyección. No inyecte en áreas de la piel que presenten sensibilidad, enrojecimiento o rigidez. Evite áreas con cicatrices o estrías (podría ser útil mantener un registro sobre los lugares donde se realizaron las inyecciones anteriores).

3) Si tiene psoriasis, trate de no inyectar directamente sobre piel levantada, gruesa, roja o escamosa.

Paso 3: Inyección de la solución de ENBREL®.

1) Después de esperar aproximadamente 15 a 30 minutos para que la solución del autoinyector se caliente a temperatura ambiente, lave sus manos con jabón y agua.

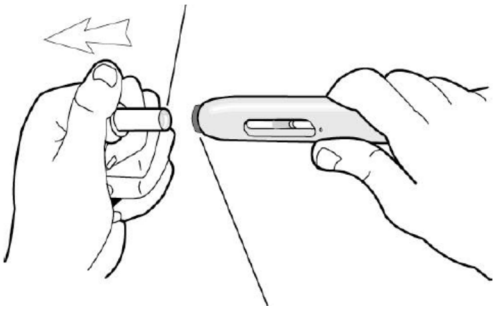
2) Limpie el sitio de inyección con una torunda de alcohol, realizando movimientos circulares y deje secar. No toque nuevamente esta área antes de administrar la inyección.

3) Tome el autoinyector y retire la tapa blanca de la aguja halándola en dirección recta (ver Diagrama 3). Para evitar el daño de la aguja dentro del autoinyector, no doble la tapa blanca de la aguja cuando la esté retirando y no vuelva a colocarla después de haberla retirado. Después de retirar la tapa de la aguja, observará un protector de seguridad de la aguja

morado que se extiende levemente desde el extremo del autoinyector. La aguja continuará estando protegida dentro del autoinyector hasta que se active el autoinyector. No utilice el autoinyector si se cayó sin la tapa puesta.

Diagrama 3

Tapa blanca de la aguja

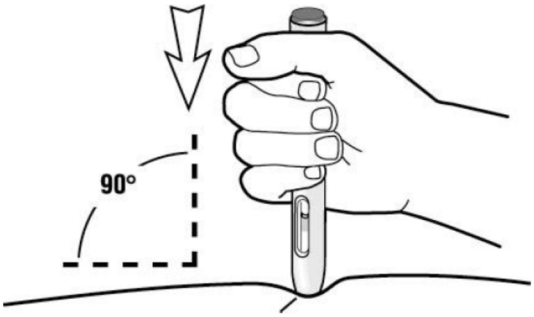


Protector de seguridad morado de la aguja

4) Pellizcar suavemente la piel con el pulgar y el índice de la mano libre puede facilitar y hacer más confortable la inyección.

5) Sostenga el autoinyector en ángulo recto (90º) con respecto al sitio de inyección. Presione firmemente el extremo abierto del autoinyector contra la piel, de modo que el protector de seguridad de la aguja se hunda completamente dentro del autoinyector. Observará una depresión leve sobre la piel (ver Diagrama 4). El autoinyector solamente puede activarse cuando el protector de la aguja se hunda completamente dentro del autoinyector.

Diagrama 4

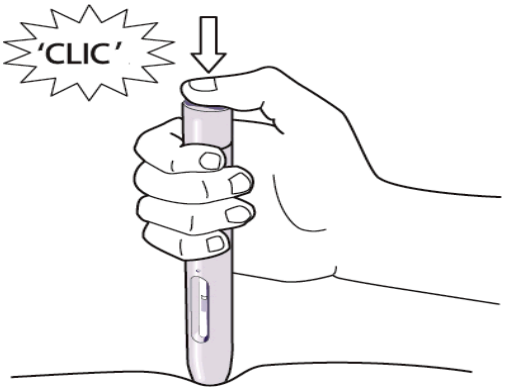


El protector de seguridad de la aguja desaparece dentro del autoinyector.

6) Mientras empuja firmemente el autoinyector contra la piel para asegurarse de que el protector de seguridad de la aguja se hunda completamente dentro del autoinyector, presione el centro del botón verde sobre la parte superior del autoinyector con su dedo pulgar para iniciar la inyección (ver Diagrama 5). Al presionar el centro del botón escuchará un clic. Continúe sosteniendo el autoinyector firmemente contra la piel hasta que escuche un segundo clic o hasta que hayan transcurrido 10 segundos después del primer clic (lo que ocurra primero).

   Nota – Si no puede iniciar la inyección según la descripción, presione el autoinyector con mayor firmeza contra su piel y luego presione el botón verde nuevamente.

Diagrama 5



7) Al escuchar el segundo “clic” (o, si no escucha el segundo “clic”, después de que hayan transcurrido 10 segundos), se habrá finalizado la inyección (ver Diagrama 6). Ahora puede levantar el autoinyector de la piel (ver Diagrama 7). Cuando levante el autoinyector, el protector de seguridad de la aguja morado se extenderá automáticamente cubriendo la aguja.

Diagrama 6

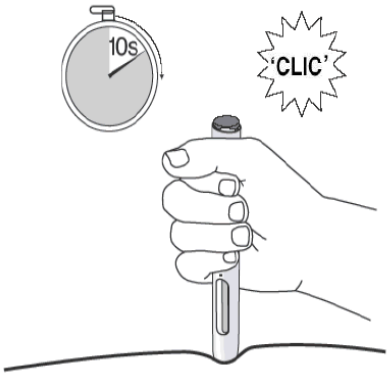
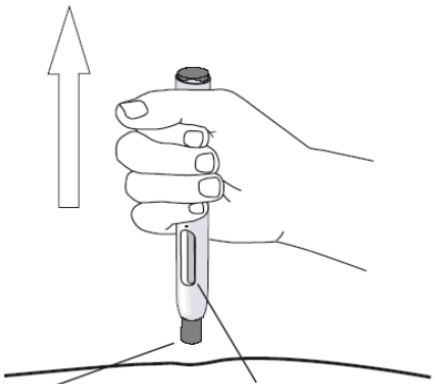


Diagrama 7

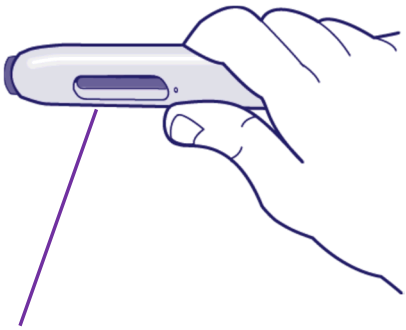


El protector de seguridad de la aguja morado se extiende cubriendo la aguja.

La ventana de inspección se tomará de un color morado

8) La ventana de inspección del autoinyector ahora tendrá un color completamente morado, confirmando que la dosis se inyectó correctamente (ver Diagrama 8). Si la ventana no está completamente morada, comuníquese con su enfermera o farmacéutico para obtener ayuda, puesto que el autoinyector posiblemente no haya inyectado completamente la solución de ENBREL®. No trate de utilizar el autoinyector nuevamente y no trate de utilizar otro autoinyector sin aprobación de la enfermera o farmacéutico.

Diagrama 8



La ventana de inspección tomará
un color morado

9) Si observa una mancha de sangre en el sitio de inyección, presione con el copo de algodón o la gasa el sitio de inyección durante 10 segundos. No frote el sitio de inyección.

Paso 4: Disposición del autoinyector MYCLIC utilizado.

- El autoinyector se debe utilizar solamente una vez – nunca se deberá reutilizar. Deseche el autoinyector utilizada en la forma indicada por el médico, la enfermera o el farmacéutico. No intente volver a tapar el autoinyector.

Si usted tiene alguna pregunta sobre la aplicación por favor consulte a su médico, enfermera o farmacéutico quienes son las personas más familiarizadas con ENBREL®.

***Información adicional para el paciente*.**

- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer el inserto que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

- Los bloqueadores TNFα puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

- Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

- Los pacientes deben leer el inserto que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFα.

- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFα.

27. INSTRUCCIONES DE USO Y ADMINISTRACIÓN DE ENBREL® 25 mg/0,5 mL EN LA PRESENTACIÓN DE CARTUCHO DISPENSADOR DE DOSIS ÚNICA

Solamente para Inyección Subcutánea

Información Importante

- Guarde estas instrucciones de uso, ya que explican paso a paso el modo en que se debe preparar y aplicar la inyección.
- Solamente utilice ENBREL® después de leer y entender estas instrucciones de uso.
- Solamente utilice ENBREL® después de haber recibido capacitación de su médico.
- El cartucho dispensador de dosis única contiene una dosis única de ENBREL® y solamente se debe utilizar con su dispositivo SMARTCLIC®.
- El cartucho dispensador de dosis única y el dispositivo SMARTCLIC® se denominarán en adelante "cartucho" y "dispositivo" en estas instrucciones de uso.
- Si esta es la primera vez que utiliza su dispositivo, asegúrese de seguir las instrucciones de configuración que aparecen por separado en el manual del usuario. No podrá utilizar su dispositivo hasta que haya completado la configuración.
- **No intente** usar los cartuchos con ningún otro dispositivo.
- **No comparta** los cartuchos ni el dispositivo con otra persona.
- **No agite** los cartuchos ni el dispositivo que contiene el cartucho.
- **No vuelva a utilizar** el cartucho si se ha quitado la tapa de la aguja.
- Evite derramar líquido en los cartuchos o el dispositivo. Nunca enjuague ni coloque los cartuchos ni el dispositivo bajo el agua.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo adicional para acceder a los menús, utilizar un cartucho de práctica, uso avanzado y mensajes de error de resolución de problemas.

Almacenamiento

- Almacene los cartuchos en el refrigerador entre 2 ° C y 8 ° C. **No congele** los cartuchos. **No almacene** los cartuchos en el dispositivo.
- Almacene los cartuchos en la caja original hasta su utilización para protegerlos de la luz solar directa.
- Guarde los cartuchos y el dispositivo fuera de la vista y el alcance de niños y adolescentes.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo para saber cómo almacenar y limpiar el dispositivo.

Suministros necesarios

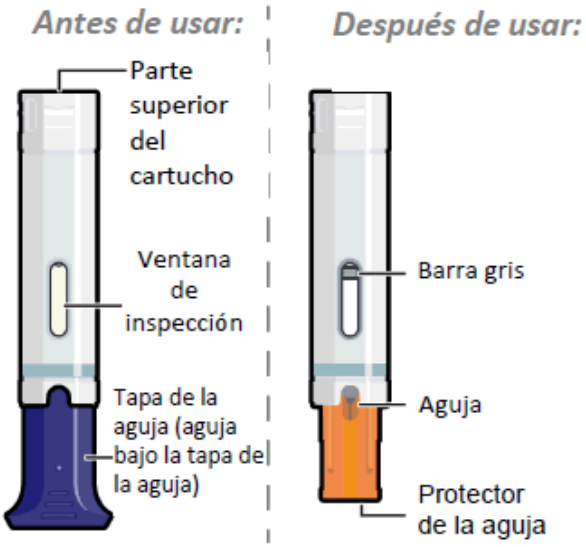
- **Reúna** los siguientes suministros sobre una superficie plana limpia:
- Caja de ENBREL® con cartuchos
- Dispositivo SMARTCLIC®
- Toallitas embebidas en alcohol
- Torunda de algodón o apósitos de gasa limpios (no incluido)
- Un envase adecuado para desechar objetos cortantes (no incluido).

No lo utilice si la caja se cae o se daña.
Nota: Si no tiene todos los suministros necesarios, consulte a su médico.

El dispositivo:

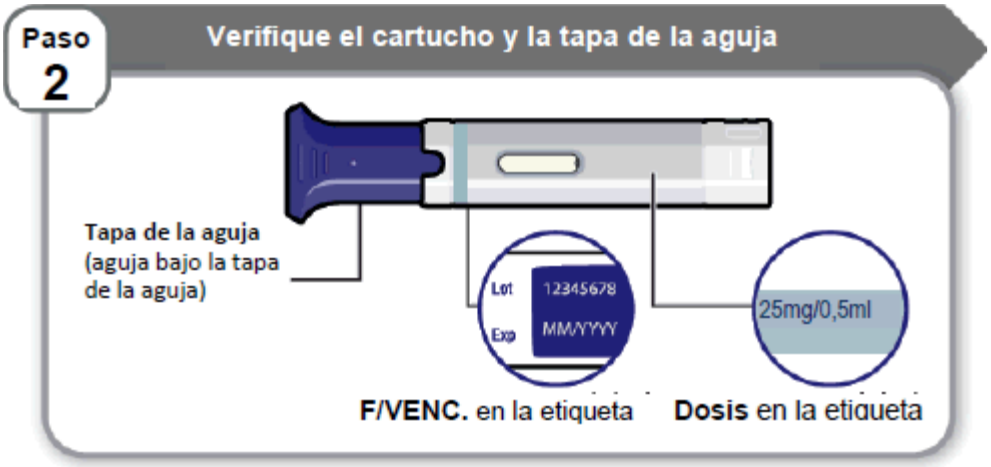
Consulte el manual del usuario para obtener más información.

El cartucho:



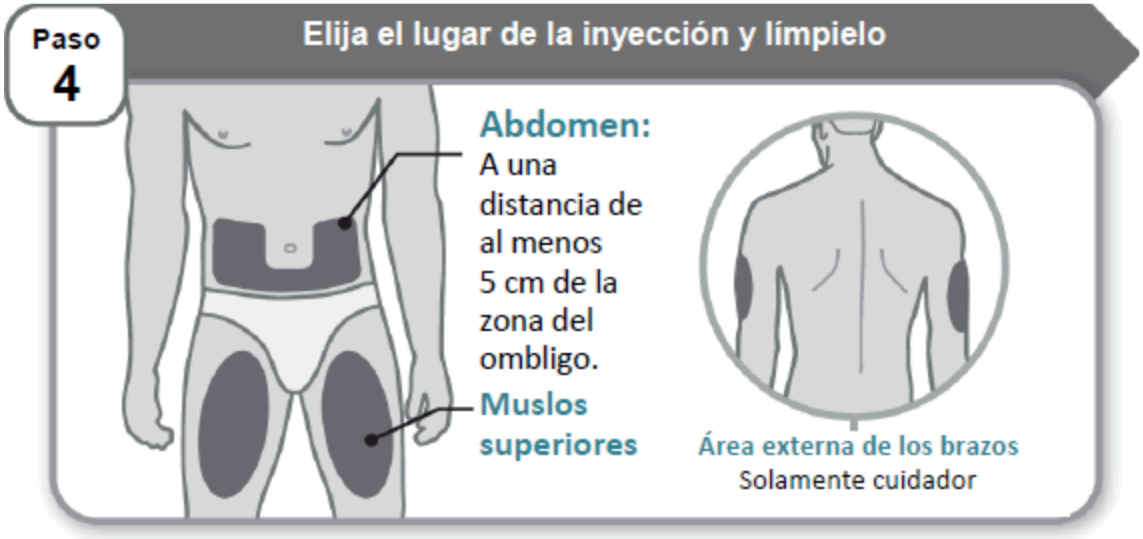
Pasos de Preparación

- **Retire** un (1) cartucho de la bandeja dentro de la caja.
- **Vuelva a colocar** la caja y la bandeja con los cartuchos sin utilizar en el refrigerador.
- **Lávese** y séquese las manos.
- Para una inyección más cómoda, deje el cartucho a temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos**, lejos de la luz solar directa.
  No utilice ningún otro método para calentar el cartucho.



- **Verifique** la fecha de vencimiento y la dosis del medicamento impresa en la etiqueta. **No utilice** si ya ha pasado la fecha de vencimiento o si la dosis no corresponde a la que le han prescrito.
- **Revise** el cartucho, **no lo utilice** si:
  - se ha caído, aunque no parezca dañado
  - está dañado
  - la tapa de la aguja está suelta
  - se ha congelado o se ha expuesto al calor
  - se volvió a colocar en el refrigerador después de alcanzar la temperatura ambiente.
- **No retire** la tapa de la aguja hasta que se le indique hacerlo.

- **Inspeccione** el medicamento a través de la ventana de inspección; debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido o marrón pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes, lo cual es normal.
- **No utilice** el medicamento si su aspecto es descolorido, turbio o si tiene partículas diferentes a las descritas anteriormente.
- **No agite** el cartucho.
  Nota: Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, comuníquese con su médico.



- **Siempre elija** un área en el abdomen, los muslos superiores o el área externa de los brazos (solamente el cuidador).
- **Elija** un lugar de inyección que se encuentre a al menos 3 cm de la última inyección y a al menos 5 cm de distancia de la zona del ombligo
- **No inyecte** en áreas óseas ni en áreas de la piel herida o con hematomas, enrojecimiento, doloridas (sensibles al tacto) o que presenten durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
- **No inyecte** a través de la ropa.
  Nota: Si tiene psoriasis, **no inyecte** directamente en zonas de la piel con protuberancias, engrosamiento, enrojecimiento o descamación o con lesiones.

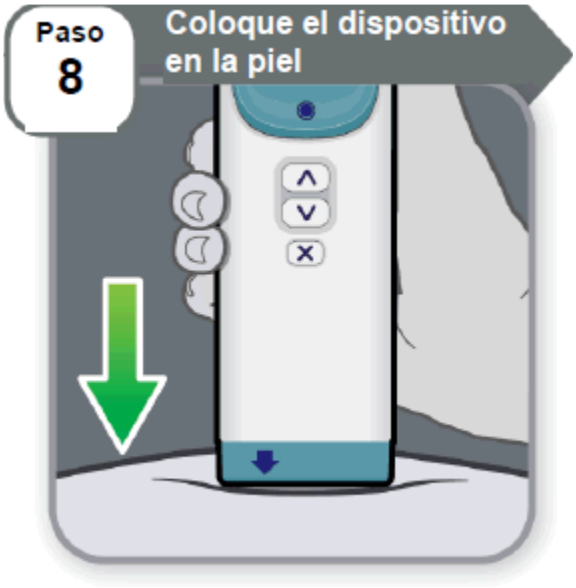
- **Limpie** el lugar de la inyección con la toallita embebida en alcohol suministrada y **deje secar**.

- **Limpie** el extremo de la inyección del dispositivo con la toallita embebida en alcohol, suministrada por separado.
- **Deje secar** el extremo de la inyección antes de administrar una inyección.

Pasos de la Inyección

- **Empuje** firmemente el cartucho en posición recta a través de la puerta del cartucho sin girarlo, hasta que ya no pueda empujarlo más. El dispositivo se encenderá cuando el cartucho se haya insertado correctamente.
- **Verifique** que la pantalla muestre 25 mg y que no haya pasado la fecha de vencimiento.
  Nota: El dispositivo se apaga después de 90 segundos de inactividad. Presione y sostenga el botón de inyección para encender de nuevo el dispositivo.

- **Retire** la tapa de la aguja tirando firmemente hacia abajo.
- **Deseche** la tapa de la aguja en un envase adecuado para desechar objetos cortantes.
- **Inyecte** lo antes posible después de retirar la tapa de la aguja.
- **No vuelva a colocar** la tapa de la aguja.
  Precaución: No inserte los dedos en el dispositivo después de retirar la tapa de la aguja para evitar lesiones por pinchazos de aguja.
  Nota: Para cancelar la inyección y expulsar el cartucho, presione el botón cancelar/expulsar durante un (1) segundo.



- **Coloque** el dispositivo con la **flecha azul** apuntando a 90 grados hacia el lugar de la inyección.
- **Asegúrese** de que puede ver la pantalla del dispositivo.
- **No pellizque** la piel que rodea el lugar de la inyección.
  Precaución: Si deja caer el dispositivo con un cartucho insertado, expulse y deseche el cartucho.
  Consulte la página de solución de problemas en el manual del usuario del dispositivo.

- **Presione y sostenga** el botón de inyección para comenzar la inyección cuando lo indique la pantalla.
  Nota: Puede liberar el botón de inyección una vez que haya comenzado la inyección.

- **Sostenga** el dispositivo contra la piel y espere mientras se inyecta el medicamento.
- **Observe** la pantalla del dispositivo.
- **No mueva, incline ni retire** el dispositivo de la piel hasta que lo indique la pantalla.
  Nota: Si retira el dispositivo antes de que se le indique, **no vuelva a colocarlo** en el lugar de la inyección ni inyecte otra dosis. Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento.

- **Levante** el dispositivo de la piel y manténgalo alejado de esta. El dispositivo mostrará que su inyección está completa.
- **Espere.** El cartucho se expulsará parcialmente del fondo de su dispositivo. Esto puede tomar hasta 10 minutos.
  No cubra la parte inferior del dispositivo durante este tiempo.
  No inserte los dedos dentro del dispositivo, ya que la aguja estará expuesta durante este tiempo.
- Si nota una gota de sangre, presione una torunda de algodón o una gasa sobre el lugar de la inyección hasta que deje de sangrar. **No frote**.

- **Retire** el cartucho después de que el dispositivo lo haya expulsado parcialmente.
- **Verifique** que el cartucho esté vacío del medicamento y que una barra gris sea visible en la ventana de inspección. De lo contrario, es posible que no haya recibido la dosis completa.
  Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento.
- **No reutilice** el cartucho ni vuelva a insertarlo en el dispositivo.

- **Deseche** el cartucho usado inmediatamente en un envase adecuado para desechar objetos cortantes, de acuerdo con las instrucciones de su médico o farmacéutico y de conformidad con las leyes locales de salud y seguridad.

28. INSTRUCCIONES DE USO Y ADMINISTRACIÓN DE ENBREL® 50 mg/1 mL EN LA PRESENTACIÓN DE CARTUCHO DISPENSADOR DE DOSIS ÚNICA

Solamente para Inyección Subcutánea

Información Importante

- Guarde estas instrucciones de uso, ya que explican paso a paso el modo en que se debe preparar y aplicar la inyección.
- Solamente utilice ENBREL® después de leer y entender estas instrucciones de uso.
- Solamente utilice ENBREL® después de haber recibido capacitación de su médico.
- El cartucho dispensador de dosis única contiene una dosis única de ENBREL® y solamente se debe utilizar con su dispositivo SMARTCLIC®.
- El cartucho dispensador de dosis única y el dispositivo SMARTCLIC® se denominarán en adelante "cartucho" y "dispositivo" en estas instrucciones de uso.
- Si esta es la primera vez que utiliza su dispositivo, asegúrese de seguir las instrucciones de configuración que aparecen por separado en el manual del usuario. No podrá utilizar su dispositivo hasta que haya completado la configuración.
- **No intente** usar los cartuchos con ningún otro dispositivo.
- **No comparta** los cartuchos ni el dispositivo con otra persona.
- **No agite** los cartuchos ni el dispositivo que contiene el cartucho.
- **No vuelva a utilizar** el cartucho si se ha quitado la tapa de la aguja.
- Evite derramar líquido en los cartuchos o el dispositivo. Nunca enjuague ni coloque los cartuchos ni el dispositivo bajo el agua.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo adicional para acceder a los menús, utilizar un cartucho de práctica, uso avanzado y mensajes de error de resolución de problemas.

Almacenamiento

- Almacene los cartuchos en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C. **No congele** los cartuchos. **No almacene** los cartuchos en el dispositivo.
- Almacene los cartuchos en la caja original hasta su utilización para protegerlos de la luz solar directa.
- Guarde los cartuchos y el dispositivo fuera de la vista y el alcance de niños y adolescentes.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo para saber cómo almacenar y limpiar el dispositivo.

Suministros necesarios

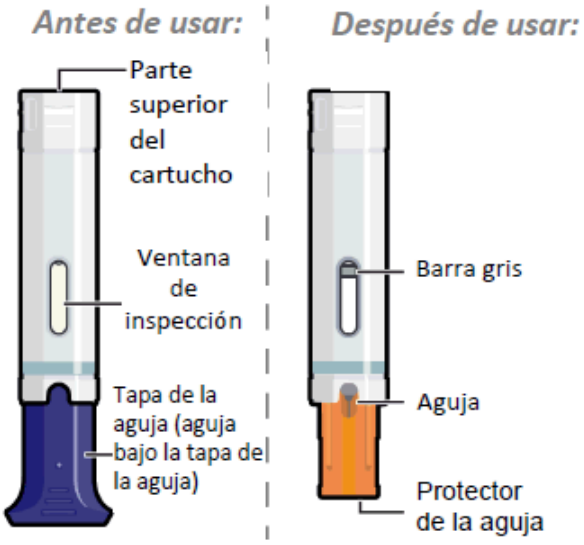
- **Reúna** los siguientes suministros sobre una superficie plana limpia:
- Caja de ENBREL® con cartuchos
- Dispositivo SMARTCLIC®
- Toallitas embebidas en alcohol
- Torundas de algodón o apósitos de gasa limpios (no incluido)
- Un envase adecuado para desechar objetos cortantes (no incluido).

No lo utilice si la caja se cae o se daña.
Nota: Si no tiene todos los suministros necesarios, consulte a su médico.

El dispositivo:

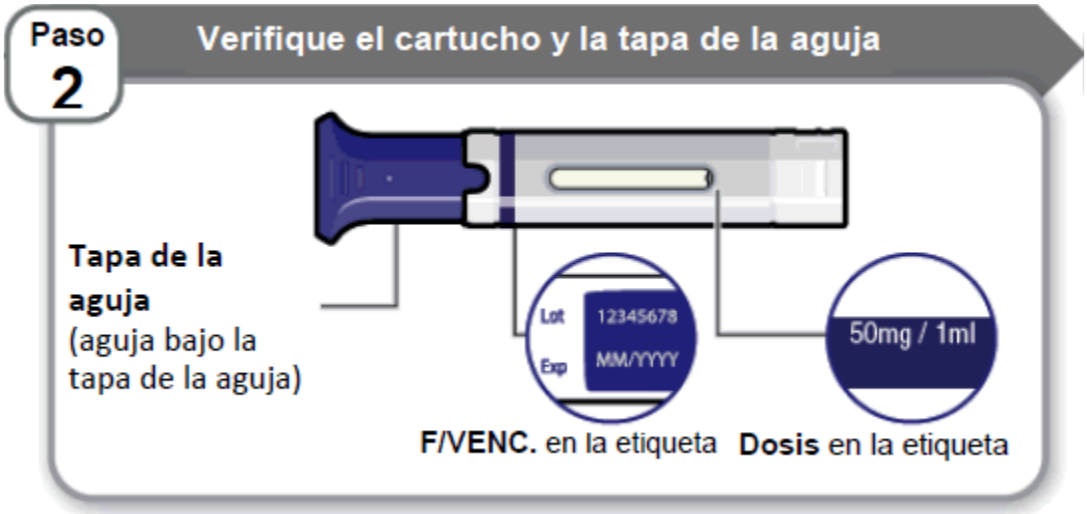
Consulte el manual del usuario para obtener más información.

El cartucho:



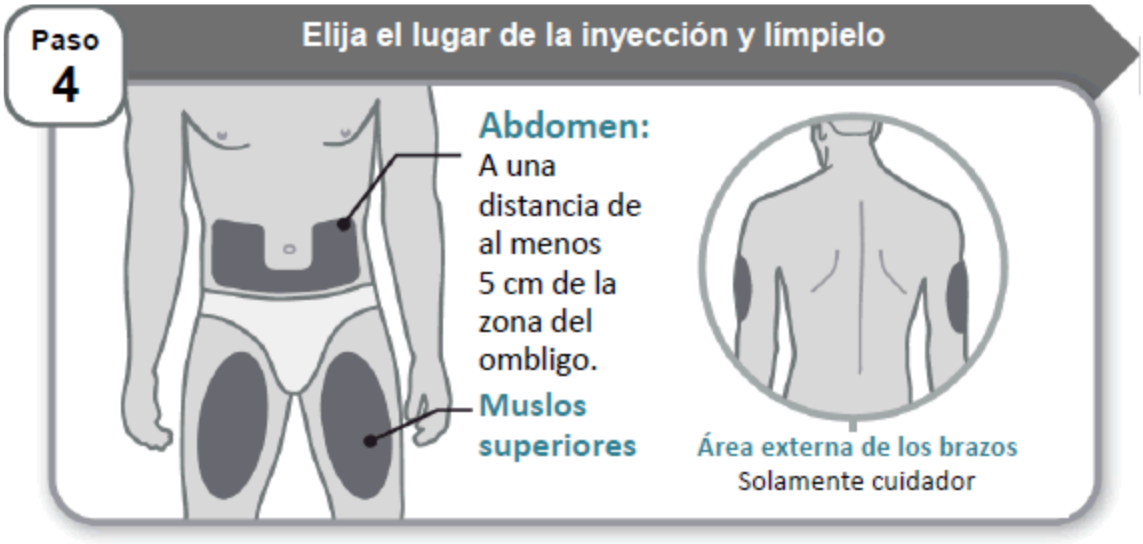
Pasos de Preparación

- **Retire** un (1) cartucho de la bandeja dentro de la caja.
- **Vuelva a colocar** la caja y la bandeja con los cartuchos sin utilizar en el refrigerador.
- **Lávese** y séquese las manos.
- Para una inyección más cómoda, deje el cartucho a temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos**, lejos de la luz solar directa.
  No utilice ningún otro método para calentar el cartucho.



- **Verifique** la fecha de vencimiento y la dosis del medicamento impresa en la etiqueta. **No utilice** si ya ha pasado la fecha de vencimiento o si la dosis no corresponde a la que le han prescrito.
- **Revise** el cartucho, **no lo utilice** si:
  - se ha caído, aunque no parezca dañado
  - está dañado
  - la tapa de la aguja está suelta
  - se ha congelado o se ha expuesto al calor
  - se volvió a colocar en el refrigerador después de alcanzar la temperatura ambiente.
- **No retire** la tapa de la aguja hasta que se le indique hacerlo.

- **Inspeccione** el medicamento a través de la ventana de inspección; debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido o marrón pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes, lo cual es normal.
- **No utilice** el medicamento si su aspecto es descolorido, turbio o si tiene partículas diferentes a las descritas anteriormente.
- **No agite** el cartucho.
  Nota: Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, comuníquese con su médico.



- **Siempre elija** un área en el abdomen, los muslos superiores o el área externa de los brazos (solamente el cuidador).
- **Elija** un lugar de inyección que se encuentre a al menos 3 cm de la última inyección y a al menos 5 cm de distancia de la zona del ombligo
- **No inyecte** en áreas óseas ni en áreas de la piel con heridas o hematomas, enrojecimiento, doloridas (sensibles al tacto) o que presenten durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
- **No inyecte** a través de la ropa.

Nota: Si tiene psoriasis, **no inyecte** directamente en zonas de la piel con protuberancias, engrosamiento, enrojecimiento o descamación o con lesiones.

- **Limpie** el lugar de la inyección con la toallita embebida en alcohol suministrada y **deje secar**.

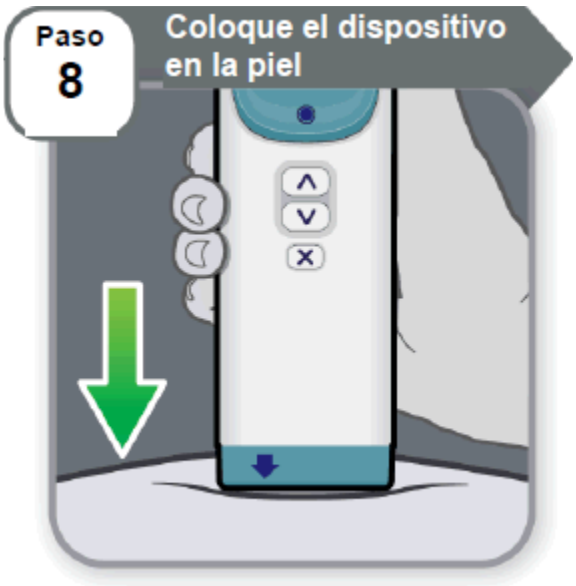
- **Limpie** el extremo de la inyección del dispositivo con la toallita embebida en alcohol, suministrada por separado.
- **Deje secar** el extremo de la inyección antes de administrar una inyección.

Pasos de la Inyección

- **Empuje** firmemente el cartucho en posición recta a través de la puerta del cartucho sin girarlo, hasta que ya no pueda empujarlo más. El dispositivo se encenderá cuando el cartucho se haya insertado correctamente.
- **Verifique** que la pantalla muestre 50 mg y que no haya pasado la fecha de vencimiento.

Nota: El dispositivo se apaga después de 90 segundos de inactividad. Presione y sostenga el botón de inyección para encender de nuevo el dispositivo.

- **Retire** la tapa de la aguja tirando firmemente hacia abajo.
- **Deseche** la tapa de la aguja en un envase adecuado para desechar objetos cortantes.
- **Inyecte** lo antes posible después de retirar la tapa de la aguja.
- **No vuelva a colocar** la tapa de la aguja.
  Precaución: No inserte los dedos en el dispositivo después de retirar la tapa de la aguja para evitar lesiones por pinchazos de aguja.
  Nota: Para cancelar la inyección y expulsar el cartucho, presione el botón cancelar/expulsar durante un (1) segundo.



- **Coloque** el dispositivo con la **flecha azul** apuntando a 90 grados hacia el lugar de la inyección.
- **Asegúrese** de que puede ver la pantalla del dispositivo.
- **No pellizque** la piel que rodea el lugar de la inyección.

Precaución: Si deja caer el dispositivo con un cartucho insertado, expulse y deseche el cartucho.
Consulte la página de solución de problemas en el manual del usuario del dispositivo.

- **Presione y sostenga** el botón de inyección para comenzar la inyección cuando lo indique la pantalla.
  Nota: Puede liberar el botón de inyección una vez que haya comenzado la inyección.

- **Sostenga** el dispositivo contra la piel y espere mientras se inyecta el medicamento.
- **Observe** la pantalla del dispositivo.
- **No mueva, incline ni retire** el dispositivo de la piel hasta que lo indique la pantalla.
  Nota: Si retira el dispositivo antes de que se le indique, **no vuelva a colocarlo** en el lugar de la inyección ni inyecte otra dosis. Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento.

- **Levante** el dispositivo de la piel y manténgalo alejado de esta. El dispositivo mostrará que su inyección está completa.
- **Espere.** El cartucho se expulsará parcialmente del fondo de su dispositivo. Esto puede tomar hasta 10 minutos.
  No cubra la parte inferior del dispositivo durante este tiempo.
  No inserte los dedos dentro del dispositivo, ya que la aguja estará expuesta durante este tiempo.
- Si nota una gota de sangre, presione una torunda de algodón o una gasa sobre el lugar de la inyección hasta que deje de sangrar. **No frote**.

- **Retire** el cartucho después de que el dispositivo lo haya expulsado parcialmente.
- **Verifique** que el cartucho esté vacío del medicamento y que una barra gris sea visible en la ventana de inspección. De lo contrario, es posible que no haya recibido la dosis completa.
  Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento.
- **No reutilice** el cartucho ni vuelva a insertarlo en el dispositivo.

- **Deseche** el cartucho usado inmediatamente en un envase adecuado para desechar objetos cortantes, de acuerdo con las instrucciones de su médico o farmacéutico y de conformidad con las leyes locales de salud y seguridad.