FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ENBREL® SOLUCIÓN INYECTABLE EN AUTOINYECTOR PRELLENADO 50 mg/1 mL (ETANERCEPT)

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel®

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes activos

Etanercept (INN)

Etanercept es una proteína de fusión del receptor de factor de necrosis tumoral humano (TNFR) p75 Fc producido por tecnología de recombinación de ADN en el sistema de expresión celular mamífero, el ovario de hámster chino (CHO). Etanercept es un dímero de una proteína quimérica genéticamente desarrollada por la fusión del dominio de unión de ligando extracelular del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75) y el dominio Fc de IgG1 humana. El componente Fc de Etanercept contiene el componente esencial, las regiones CH_2 y CH_3 pero no la región CH_1 de la IgG1.

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

Características físicas
La solución inyectable en jeringa prellenada y autoinyector prellenado de Etanercept es clara a opalescente, incolora a amarilla y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas transparentes a blancas, con un pH de 6,3 $\pm$ 0,2.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Todas las formas farmacéuticas de etanercept son para inyección subcutánea.

Solución para Inyección en Autoinyector Prellenado.

Composición y características farmacéuticas

Cada Autoinyector Prellenado contiene 50 mg de Etanercept (ingrediente activo).

Ver sección 6.1 para los excipientes de Autoinyector Enbrel® Prellenado.

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos con artritis reumatoide
Enbrel® se indica para la reducción de los signos y síntomas y retardo del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a una o más drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs).

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil
Enbrel® se indica para la reducción de los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil crónica de curso poliarticular en niños de 2 a 17 años que han tenido una inadecuada respuesta a uno o más DMARDs.

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

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

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o que han demostrado intolerancia al tratamiento.

Adultos con artritis psoriásica
Enbrel® está indicado para la reducción de los signos y los síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® se puede usar en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Adultos con espondilitis anquilosante
Enbrel® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa severa en adultos, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica
Etanercept se indica para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica severa con signos claros de inflamación identificados por el aumento de PCR y/o la evidencia en IRM en adultos que no habían respondido adecuadamente o son intolerantes al tratamiento convencional.

Adultos con psoriasis en placas
Enbrel® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa de moderada a severa.

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o mayores) con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, en quienes ha fallado la respuesta, o en quienes está

contraindicado, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas
Enbrel® está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas crónica severa en niños y adolescentes a partir de los 6 años que están controlados inadecuadamente por, o que son intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapias.

4.2 Dosis y método de administración

El tratamiento con Enbrel® debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis**.**

Adultos (a partir de 18 años)

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de etanercept por semana administrados ya sea una vez por semana (como una sola inyección subcutánea empleando una jeringa o autoinyector prellenado de 50 mg o como dos inyecciones de 25 mg aplicadas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de etanercept dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre cada dosis) en inyección subcutánea.

Durante el tratamiento con etanercept en adultos pueden administrarse en forma concomitante metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroidales (AINE) o analgésicos.

Una dosis de 25 mg administrada una vez por semana produce una respuesta más lenta y puede ser menos efectiva.

Psoriasis en placas
La dosis de etanercept es de 50 mg por semana (administrada como una sola inyección subcutánea de 50 mg o en dos inyecciones de 25 mg cada una aplicadas en un mismo día o con un intervalo de 3 a 4 días). Podrán alcanzarse mejores respuestas con una dosis de 50 mg dos veces por semana desde el tratamiento inicial hasta 12 semanas.

Los pacientes adultos pueden ser tratados intermitentemente o continuamente, según el criterio del médico y las necesidades individuales de cada paciente (ver sección 5.1). El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta después de las 12 semanas. Con el uso intermitente, en los ciclos de tratamiento siguientes al ciclo inicial se debe usar una dosis de 50 mg una vez por semana o de 25 mg dos veces por semana.

Uso pediátrico
La dosis de etanercept se basa en el peso corporal de los pacientes pediátricos. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg deben ser tratados con una dosis basada en mg/kg utilizando Enbrel® Polvo Liofilizado con solvente 25 mg con jeringa graduada (consultar más abajo dosificación

para cada indicación). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se debe administrar una dosis fija de la jeringa prellenada o autoinyector prellenado.

Artritis idiopática juvenil
La dosis recomendada de Enbrel® para pacientes pediátricos desde los 2 años a menores de 18 años con ARJ activa de curso poliarticular es: 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dados dos veces a la semana como una inyección subcutánea separadas 72-96 horas o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados una vez por semana. Los glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Este tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta en un plazo de 4 meses.

Enbrel® no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

Psoriasis en placas pediátrica
Niños (≥6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana durante 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta después de las 12 semanas.

Si se indica un retratamiento con etanercept, se debe seguir la guía de abajo para ver la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

Uso en pacientes geriátricos
No se requiere ajuste de dosis.

Uso en pacientes con daño renal
No se requiere ajuste de dosis.

Uso en pacientes con daño hepático
No se requiere ajuste de dosis.

Método de administración
Administrar Enbrel® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o zona superior del brazo.

Alternar los sitios de inyección. Aplicar cada nueva inyección al menos a 3 cm de un sitio de inyección previo. **NO** inyectar en áreas donde la piel esté sensible, endurecida, roja o con hematomas.

Pacientes o enfermeras que administrarán Enbrel® deben ser instruidas en las técnicas de inyección. La primera inyección debería ser aplicada bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado si Enbrel® será administrado por el mismo paciente o un familiar.

Ver también folleto de información al paciente.

Antes de la inyección, la jeringa/autoinyector prellenado de dosis simple debiera alcanzar temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la jeringa no debiera ser removida mientras la jeringa/autoinyector prellenado alcanza la temperatura ambiente. Mirando a través de la jeringa o ventana de inspección del autoinyector, la solución debiera ser clara a opalescente, incolora a amarilla y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas transparentes a blancas.

Dosis olvidada
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 el 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 hasta el día en que debe recibir la siguiente inyección, indíquele que no debe tomar una dosis doble.

Uso pediátrico
Enbrel® no ha sido estudiado en niños menores de 2 años (ver sección 4.1). Para obtener información de seguridad pediátrica específica con respecto a neoplasias y vacunas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

Enbrel® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al medicamento o a alguno de sus componentes.

Enbrel® está contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones
Se ha informado de infecciones serias, incluyendo sepsis y tuberculosis, algunas de ellas con resultado de muerte, con el uso de Enbrel® (ver sección 4.8). Estas infecciones fueron debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). Infecciones oportunistas han sido reportados (incluyendo Listeriosis y Legionelosis). Los pacientes que desarrollan una nueva infección, mientras están bajo tratamiento, deben ser monitoreados rigurosamente. La administración de Enbrel® debería suspenderse en caso de infección seria. Los médicos deben tener precaución cuando se considera el uso de Enbrel® en pacientes con una historia de infecciones recurrentes o crónicas, o con condiciones previas que pueden predisponer a los pacientes a las infecciones (diabetes) (ver secciones 4.3 y 4.8).

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

Se ha reportado de infecciones oportunistas, incluyendo infecciones invasivas por hongos en pacientes que reciben etanercept. En algunos casos, los hongos y otras infecciones oportunistas no son reconocidos, y esto ha resultado en demoras en tratamientos apropiados, algunas veces con resultado de muerte. En muchos de los informes, los pacientes también han recibido medicamentos concomitantes incluyendo inmunosupresores. En evaluaciones de pacientes por infecciones, el profesional al cuidado de la salud debería considerar el riesgo para el paciente por las infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémica).

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

Antes de iniciar la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con mayor riesgo de tuberculosis debe ser evaluado por infecciones activas o latentes. La profilaxis de infecciones de tuberculosis latente debería ser iniciada antes de la terapia con Enbrel. Algunos pacientes que resultaron negativos para tuberculosis latente previos a recibir etanercept desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deberían monitorear signos y síntomas de tuberculosis activa a los pacientes que reciben Enbrel, incluso aquellos que resultaron ser negativos para infección de tuberculosis latente. Las directrices locales aplicables debieran ser consultadas. Los pacientes con AR (Artritis Reumatoide) tienen una tasa aumentada de la infección de Tuberculosis.

Reactivación del virus Hepatitis B
Se ha reportado la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en los pacientes que son portadores crónicos de este virus que están recibiendo agentes anti-TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de estos informes han ocurrido en pacientes que recibían concomitantemente otras medicaciones que inhiben el sistema inmune, que puede también contribuir a la reactivación de HBV. Los pacientes con riesgo de infección HBV deberían ser evaluados para evidencia previa de infección HBV antes de iniciar la terapia anti-TNF.

Aunque una relación causal no se ha establecido para el etanercept, se debe tener precaución al administrar el etanercept en los pacientes identificados como portadores de HBV. Si el etanercept se utiliza en portadores de HBV, los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de la infección activa de HBV.

Empeoramiento de hepatitis C
Ha habido reportes de empeoramiento de hepatitis C en pacientes que están recibiendo etanercept, aunque una relación causal con etanercept no ha sido establecida.

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha asociado la administración concomitante de etanercept y anakinra con un mayor riesgo de infecciones serias y neutropenia. Esta combinación no ha demostrado producir un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante con abatacept
En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (ver sección 4.5).

Granulomatosis de Wegener
En un estudio controlado con placebo en 180 pacientes con granulomatosis de Wegener, el agregado de etanercept al tratamiento convencional (ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no demostró ser más eficaz que el tratamiento convencional solo. El grupo de pacientes que recibió etanercept presentó más tumores no cutáneos de distintos tipos que el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento convencional. No se recomienda la administración de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica
En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo por una hepatitis alcohólica grave [modelo medio de puntuación de enfermedad hepática en etapa final (MELD) = 25], el etanercept no fue eficaz y el índice de mortalidad en pacientes tratados con etanercept fue significativamente alto después de 6 meses. Las infecciones también fueron muchas en el grupo tratado con etanercept. El uso de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica no se recomienda. Los médicos deben tener cuidado cuando usan el etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Reacciones alérgicas
Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®**.** Si se presenta alguna reacción anafiláctica o reacción alérgica seria, discontinuar la administración inmediatamente (ver sección 4.8).

La tapa de la aguja del autoinyector prellenado contiene látex (goma natural seca). Los pacientes o asistentes deben consultar con su médico antes de usar Enbrel® si maniobrará la cubierta de la aguja o si Enbrel® se administrará a alguien que tiene o puede tener hipersensibilidad (alergia) al látex.

Inmunosupresión
Todo tratamiento anti-TNF, incluido etanercept, puede afectar las defensas del huésped contra las infecciones y procesos malignos debido a que el TNF media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria celular.

Neoplasias y Desórdenes Linfoproliferativos
Neoplasias Sólidas y Hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel, no melanoma)
Reportes de neoplasias afectando varios sitios han sido recibidos en periodo poscomercialización. En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas TNF, se han observado más casos de linfoma entre pacientes que están recibiendo antagonistas TNF comparados con

pacientes control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara y el periodo de seguimiento de pacientes placebo fue más corto que para los pacientes que estaban recibiendo terapia con antagonistas TNF. Casos de leucemia también han sido reportados en pacientes que estaban recibiendo terapia con antagonistas TNF. Sin embargo, hay un riesgo de fondo aumentado de desarrollar linfoma y leucemia en pacientes con enfermedad inflamatoria de artritis reumatoide de larga duración, altamente activa, que complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de ensayos clínicos de artritis reumatoide con etanercept, no tienen ni confirmado ni excluido un riesgo incrementado de neoplasias.

Neoplasias (particularmente linfomas Hodgkin y no Hodgkin), algunas fatales, han sido reportadas entre niños y adolescentes quienes recibieron tratamiento con antagonistas TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores de manera concomitante.

Basado en el conocimiento actual, un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias sólidas o hematopoyéticas en pacientes tratados con antagonistas TNF no pueden ser excluidas.

Cáncer de piel
Cáncer de piel melanoma y no melanoma han sido reportados en pacientes tratados con antagonistas TNF incluyendo etanercept. Se han informado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes de piel periódicos en los pacientes que tienen un mayor riesgo al cáncer de piel.

Combinando los resultados de porciones controladas de estudios clínicos de etanercept, más casos de cáncer de piel no melanoma fueron observados en pacientes que estaban recibiendo etanercept comparados con pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas
Raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos con resultado fatal, han sido reportados en pacientes tratados con etanercept. Se debe tener precaución en pacientes que están siendo tratados con etanercept quienes tengan una historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes debieran ser advertidos que si ellos desarrollan signos y síntomas sugestivos de discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, dolor de garganta, moretones, sangramiento, palidez) mientras está con etanercept, debieran buscar ayuda médica de inmediato. Tales pacientes debieran ser evaluados urgentemente, incluyendo un recuento sanguíneo completo, si las discrasias sanguíneas son confirmadas, etanercept debiera ser discontinuado.

Formación de autoanticuerpos
El tratamiento con etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes (ver sección 4.8).

Vacunas

Vacunas preparadas con cepas vivas no deberían administrarse concurrentemente con Enbrel®**.** En lo posible, antes de comenzar la terapia con Enbrel® poner al día las inmunizaciones de los pacientes pediátricos, de acuerdo a los planes de vacunación local.

En un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna polivalente de polisacáridos neumocócicos en la semana 4. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel® en este estudio pudieron desarrollar una respuesta inmunitaria linfocítica B eficaz para vacunas neumocócicas polisacáridas, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente más bajos y menos pacientes alcanzaron elevaciones del doble en títulos comparado a pacientes que no recibieron Enbrel®**.** El significado clínico de esto es desconocido. No deberán administrarse vacunas atenuadas concomitantemente con etanercept. Es aconsejable, en la medida de lo posible, que los pacientes pediátricos estén al día con todas las inmunizaciones conforme al plan de vacunación vigente, antes de comenzar el tratamiento con Etanercept.

Trastornos neurológicos
Aunque no se han desarrollado estudios clínicos evaluando la terapia de Enbrel® en pacientes con esclerosis múltiple, estudios de otros antagonistas TNF, en pacientes con esclerosis múltiple, han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. Ha habido escasos informes poscomercialización de desórdenes desmielinizantes en el SNC, en pacientes tratados con Enbrel® (ver sección 4.8). Además, ha habido pocos informes de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio al prescribir Enbrel® en pacientes con desórdenes desmielinizantes en el SNC recientes o preexistentes, o en aquellos que se considere que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante.

Insuficiencia cardiaca congestiva
Se han presentado informes poscomercialización de agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes tratados con etanercept. También ha habido raros (<0,1%) informes de nueva aparición de ICC, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes han sido menores de 50 años. Dos estudios clínicos que evaluaron el empleo de etanercept en el tratamiento de la ICC debieron ser cancelados prematuramente por falta de eficacia. Si bien los resultados de uno de estos estudios sugirieron una posible tendencia a la agudización de la ICC en los pacientes asignados al tratamiento con etanercept, no son concluyentes. Además, un estudio clínico que evaluó el empleo de infliximab (anticuerpo monoclonal que se une al TNF-alfa) en el tratamiento de la ICC finalizó prematuramente debido al aumento de la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Se recomienda precaución cuando se administre etanercept a pacientes que también presenten ICC.

Hipoglucemia en Pacientes Tratados por Diabetes
Ha habido reportes de hipoglucemia luego de la iniciación de etanercept en pacientes que están recibiendo medicación para la diabetes, necesitando una reducción en la medicación antidiabética en algunos de los pacientes.

Información a los pacientes:
Se debe instruir al paciente respecto a que si presenta fiebre, dolor de garganta persistente, sangramiento, moretones sin causa aparente, debe consultar al médico en forma inmediata.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento concomitante con anakinra
Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes que ya recibían metotrexato, los pacientes tratados con etanercept y anakinra presentaron una mayor incidencia de infecciones serias y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con abatacept
En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina
En un estudio clínico en pacientes que recibían dosis fijas de sulfasalazina, agregándoseles etanercept, los pacientes en el grupo combinado presentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de leucocitos en comparación con los grupos de monoterapia con etanercept o sulfasalazina, Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Ausencia de Interacciones
No se ha observado interacciones cuando etanercept se administra con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina)**,** medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato en estudios clínicos con pacientes adultos con artritis reumatoide.

Metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de etanercept.

No se observaron interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco clínicamente significativas en los estudios con digoxina y warfarina.

4.6 Embarazo, fertilidad y lactancia

Los efectos de etanercept sobre 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 los niños nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a etanercept en el primer trimestre (n = 319) frente a las no expuestas a etanercept durante el embarazo (n = 144). El cociente de probabilidades ajustado en todos los casos para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 - 7,35) y al eliminar los trastornos cromosómicos y genéticos conocidos fue de 2,49 (IC del 95%: 0,92 - 6,68). Los resultados no mostraron ningún aumento de la frecuencia de malformaciones menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo un aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso en el desarrollo postnatal. En un segundo

estudio observacional de registro multinacional que compara el riesgo de resultados adversos de embarazos en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) a las expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó un mayor riesgo de defectos congénitos mayores (cociente de probabilidades ajustado 0,96, 95% IC: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró aumento de riesgos de defectos congénitos menores, nacimiento prematuro, mortinato o infecciones en el primer año de vida de los neonatos nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. Etanercept sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales a la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

Datos preclínicos de toxicidad peri- y postnatal de etanercept y los efectos de etanercept en fertilidad y desarrollo reproductivo en general no se encuentran disponibles. Se han realizado estudios de toxicidad experimental, en ratas y conejos, dando como resultado niveles de exposición sistémica basados en ABC de Enbrel®, que fueron al menos 21 a 25 veces mayores que en humanos a la dosis terapéutica habitual de 50 mg semanal y aproximadamente 10 a 13 veces más altas que en humanos a la dosis máxima recomendada de etarnecept de 50 mg dos veces por semana (para psoriasis) y ha revelado que no hay evidencia de daño al feto, o a la rata neonatal debido a Enbrel® estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de respuesta humana.

Etanercept atraviesa la placenta y ha sido detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. El impacto clínico de esto es desconocido, sin embargo, los lactantes podrían tener mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas por 16 semanas luego de la última dosis de etanercept de la madre, generalmente no es recomendada.

No se ha establecido el uso seguro de Enbrel® durante la lactancia. Se ha informado que el etanercept se excreta en la leche humana después de la administración subcutánea. Tras la administración subcutánea a ratas en periodo de lactancia, etanercept se excretó en la leche, detectándose en el suero de la cría. Ya que muchas drogas e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, mientras se esté lactando.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado estudios de los efectos en la capacidad de manejar y usar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas

Pacientes adultos
La proporción de pacientes con artritis reumatoide que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en estudios clínicos controlados fue la misma en los grupos de tratamiento con Enbrel® y con placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección
Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con etanercept tuvieron una mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) en

comparación con los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue mayor en el primer mes y disminuyó subsecuentemente**.** En estudios clínicos, estas reacciones fueron en general transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de la inyección también presentaron reacciones en los sitios previos de inyección.

En la experiencia poscomercialización, también se observó sangramiento y hematomas en el sitio de la inyección, en conexión con la terapia de Enbrel®.

Infecciones
Se ha informado de infecciones serias y fatales; los patógenos informados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. También se han informado infecciones oportunistas incluyendo infecciones fungoides, parasitarias (incluyendo protozoosis), virales (incluyendo herpes zoster), bacterianas (incluyendo Listeria y Legionella e infecciones de micobacterias atípicas) (ver sección 4.4). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente reportadas incluyeron *Candida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*.

En estudios controlados de pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica, la tasa de informes de infecciones graves (fatales, amenaza de vida o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos) y las infecciones no serias, fueron similares con placebo o Enbrel® al ajustarse la duración de la exposición. Las infecciones respiratorias altas fueron las infecciones no serias más comúnmente informadas.

Los informes de estudios clínicos en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® podía aumentar la mortalidad en estos pacientes.

Reacciones Alérgicas
Se han observado con frecuencia, reacciones alérgicas asociadas a la administración de Enbrel. Las reacciones adversas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves.

La tapa de la aguja del autoinyector prellenado contiene látex (goma natural seca). Los pacientes o asistentes deben consultar con su médico antes de usar Enbrel® si maniobrará la cubierta de la aguja o si Enbrel® se administrará a alguien que tiene o puede tener hipersensibilidad (alergia) al látex.

Malignidades y trastornos linfoproliferativos
Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el periodo poscomercialización.

Se comunicaron tumores malignos en un estudio clínico en pacientes tratados por granulomatosis de Wegener (ver sección 4.4).

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 (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes poscomercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Enzimas hepáticas elevadas
En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de la incidencia) de los eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas en los pacientes que recibieron etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0,54% (poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de la incidencia) de los eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas fue de 4,18% (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).

Formación de autoanticuerpos
En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos antinucleares positivos (ANA) (≥1:40), nuevos anticuerpos anti ADN de doble cadena positivo y nuevos anticuerpos anticardiolipina, fue mayor que los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel®, en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con artritis reumatoide de factor reumatoideo positivo, que desarrollaron nuevos autoanticuerpos junto con síndrome lupoide o erupciones compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide según presentación clínica y biopsia (ver tabla en *Otros informes adversos*).

Otros Informes Adversos

La tabla a continuación de efectos indeseados sospechosos se basa en estudios clínicos y/o reportes espontáneos poscomercialización.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y frecuencias enumeradas ordenadas en orden de frecuencias decrecientes dentro de su Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Término de RAM**	**Frecuencia † n/N (%)**
Infecciones e infestaciones	Infecciones (incluso infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel)	1977/4990 (39,619)
	Infecciones graves (incluso neumonía, celulitis, artritis bacterial, sepsis e infección parasitaria)	29/4990 (0,581)
	Tuberculosis	2/6895 (0,0290)
	Infecciones oportunistas (incluso infecciones invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas, infecciones virales y Legionella) (ver sección 4.4)	1/6895 (0,0145)
	Listeria *	0/6895 (0,000)
	Reactivación de la hepatitis B *	0/6895 (0,000)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)	Cánceres de la piel tipo no melanoma (ver sección 4.4)	18/6895 (0,261)
	Melanoma maligno (ver sección 4.4)	3/6895 (0,0435)
	Leucemia*	2/6895 (0,0290)
	Linfoma*	1/6895 (0,0145)
	Carcinoma de las células de Merkel* (ver sección 4.4)	0/6895 (0,000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	29/4990 (0,581)
	Leucopenia	22/4990 (0,440)
	Neutropenia	14/4990 (0,280)
	Trombocitopenia	6/4990 (0,120)
	Pancitopenia (ver sección 4.4)	1/4990 (0,0200)
	Anemia aplásica* (ver sección 4.4)	0/6895 (0,000)
	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos)*	0/6895 (0,000)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (ver sección a continuación, *Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos*)	488/4990 (9,779)
	Vasculitis (incluso vasculitis ANCA positiva)	11/6895 (0,159)
	Formación de autoanticuerpos	7/6895 (0,101)
	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluso broncoespasmo)	3/6895 (0,0435)
	Sarcoidosis	1/6895 (0,0145)
	Cefalea *	826/7722 (10,696)

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Término de RAM**	**Frecuencia † n/N (%)**
Trastornos del sistema nervioso	Eventos desmielinizantes del SNC, incluso esclerosis múltiple y afecciones desmielinizantes localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4)	3/6895 (0,0435)
	Convulsiones	3/6895 (0,0435)
	Eventos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal* (ver sección 4.4)	2/6895 (0,0290)
Trastornos oculares	Uveítis	17/6895 (0,246)
	Escleritis	9/6895 (0,130)
Trastornos cardíacos	Empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva	12/6895 (0,174)
	Nueva insuficiencia cardíaca congestiva	3/6895 (0,0435)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo incluso fibrosis pulmonar y neumonitis)	3/4990 (0,0601)
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad inflamatoria intestinal *	28/7570 (0,369)
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas (ver *Enzimas hepáticas elevadas más arriba)*	12/2234 (0,537) ‡
	Hepatitis autoinmune	1/4990 (0,0200)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción	294/6895 (4,263)
	Prurito	208/6895 (3,0166)
	Urticaria	55/6895 (0,797)
	Psoriasis (nueva aparición o exacerbación; incluyendo todos los subtipos)	31/6895 (0,449)
	Angioedema	8/6895 (0,116)
	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad)	4/6895 (0,0580)
	Erupción psoriasiforme*	0/6895 (0,000)
	Síndrome de Stevens-Johnson*	0/6895 (0,000)
	Eritema multiforme*	0/6895 (0,000)
	Necrólisis epidérmica tóxica*	0/6895 (0,000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus	1/6895 (0,0145)
	Lupus eritematoso cutáneo *	0/6895 (0,000)
	Lupus eritematoso cutáneo subagudo*	0/6895 (0,000)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia † n/N (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Reacciones en el sitio inyección (incluyendo sangrado, hematomas, eritema, picazón, dolor e hinchazón)	1323/6895 (19,187)
	Pirexia	128/6895 (1,856)

† Las frecuencias de RAM se han calculado usando datos agrupados de ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones con dos análisis diferentes [etanercept (ETN) solo y ETN + metotrexato (MTX)]. Por lo tanto, el número de sujetos se presenta de manera diferente. Para las RAMs con el denominador N = 4990, el análisis tiene en cuenta los sujetos que solo recibieron ETN y no incluye la población de ETN + MTX, ya que estas RAM son conocidas/listadas para MTX. El denominador N = 6895 incluye todos los sujetos que recibieron ETN, incluyendo ETN + MTX.
* RAM identificada poscomercialización.
‡ La frecuencia calculada para las enzimas hepáticas elevadas se basó en un conjunto de datos de ensayos clínicos controlados en sujetos que recibieron etanercept solo con un denominador N = 2234 sujetos como parte de un análisis separado.

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

Artritis idiopática juvenil
El evento adverso más común, informado en pacientes pediátricos, fue la infección, y con una incidencia similar a la de los que tomaron placebo. Los tipos de infecciones informadas en pacientes jóvenes crónicos con artritis, generalmente fueron leves y consistentes con aquellas comúnmente vistas en poblaciones pediátricas ambulatorias.

En los estudios clínicos se informó de dos casos, en pacientes con artritis crónica juvenil, tratados con Enbrel®, de infección de varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Hubo 4 reportes de síndrome de activación de macrófago en ensayos clínicos de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis en placas pediátrica
En un estudio de 48 semanas de 211 niños entre 4 y 17 años con psoriasis en placas pediátrica, los efectos adversos informados fueron similares a los vistos en estudios previos de adultos con psoriasis en placas.

4.9 Sobredosis
La dosis máxima tolerada de Enbrel® no ha sido establecida en humanos. Se administró una dosis intravenosa única de hasta 60 mg/m^2 a voluntarios sanos, en un estudio de endotoxemia, sin evidencia de toxicidad dosis dependiente. La dosis máxima evaluada, en pacientes con artritis reumatoide, ha sido una carga de dosis intravenosa de 32mg/m^2, seguidas de dosis subcutánea de 16mg/m^2 (~ 25 mg), administrada dos veces a la semana.

Enbrel® no indujo signos notables de toxicidad o letalidad en ratones o ratas, siguiendo una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o una dosis simple intravenosa de 1.000 mg/kg. Enbrel® no produjo toxicidad dosis limitante o toxicidad de órganos en monos cynomolgus con una administración subcutánea, 2 veces a la semana, por 4 o 26 semanas consecutivas, a una dosis (15 mg/kg) que dio como resultado concentraciones séricas del fármaco basadas enABC, que fueron al menos 27 veces más altas que las obtenidas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas de 25 mg.

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

No se conoce un antídoto para Enbrel®.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNFα.)
ATC código: L04AB01

Uso geriátrico

No se recomienda ajustes específicos de dosis de etanercept, basado en la edad del paciente.

Mecanismo de acción

El Etanercept es una forma dimérica soluble del receptor TNF p75 (factor de necrosis tumoral) que se puede unir a dos moléculas de TNF. El Etanercept inhibe la unión de ambos TNF (TNF_{α}) y la linfotoxina alfa [LTα] (TNF_{β}) a los receptores de superficie celular del TNF, con lo que deja al TNF biológicamente inactivo y previene las respuestas celulares mediadas por el TNF. El TNF es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes adultos con artritis reumatoide. El TNF y la LTα se expresan en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Los niveles elevados del TNF se encuentran en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática. En la psoriasis en placa, la infiltración de células inflamatorias incluyendo las células T conduce a aumento de los niveles del TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no afectada. Dos receptores distintos para el TNF (TNFR), una proteína 55 kilodalton (p55) y una proteína de 75 kilodalton (p75) existen de forma natural como moléculas monoméricas en las superficies celulares y en formas solubles. La actividad biológica del TNF depende de la unión a cualquier receptor de la superficie celular. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el factor de necrosis tumoral. El Etanercept inhibe la actividad del TNF in vitro y se ha demostrado que afecta varios modelos animales de inflamación, como la artritis inducida por colágeno en ratones.

Eficacia clínica
Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en adultos con artritis reumatoide, 3 estudios en la artritis juvenil idiopática, 1 estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, 4 estudios en adultos con espondilitis anquilosante, 2 estudios en adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, 3 estudios en adultos con psoriasis en placas y 2 estudios en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

Pacientes adultos con artritis reumatoide
La eficacia de Enbrel® fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa en quienes había fracasado el tratamiento con al menos uno, pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Las dosis de 10 mg o 25 mg de Enbrel® o placebo se administraron por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide usando los criterios de respuesta (ACR) del American Collage of Rheumatology.

Las respuestas al ACR 20 y 50 fueron mayores en pacientes tratados con Enbrel® a los 3 y 6 meses 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 3 y 6 meses, respectivamente; $p < 0{,}01$ Enbrel® versus placebo en todos los puntos de tiempo para ambas respuestas al ACR 20 y ACR 50).

Aproximadamente el 15% de los sujetos que recibieron Enbrel® alcanzaron una respuesta al ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los sujetos en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas generalmente se observaron a las 1 a 2 semanas después del inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en 3 meses. Se observó una respuesta a la dosis; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y 25 mg. Enbrel® fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios del ACR, así como otras medidas de actividad de la enfermedad de AR, no incluidas en los criterios de respuesta del ACR, como la rigidez matinal. Un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye la discapacidad, la vitalidad, la salud psíquica, el estado general de salud y subdominios del estado de salud asociados a la artritis, se administró cada 3 meses durante el ensayo. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel® en comparación con los controles a los 3 y 6 meses.

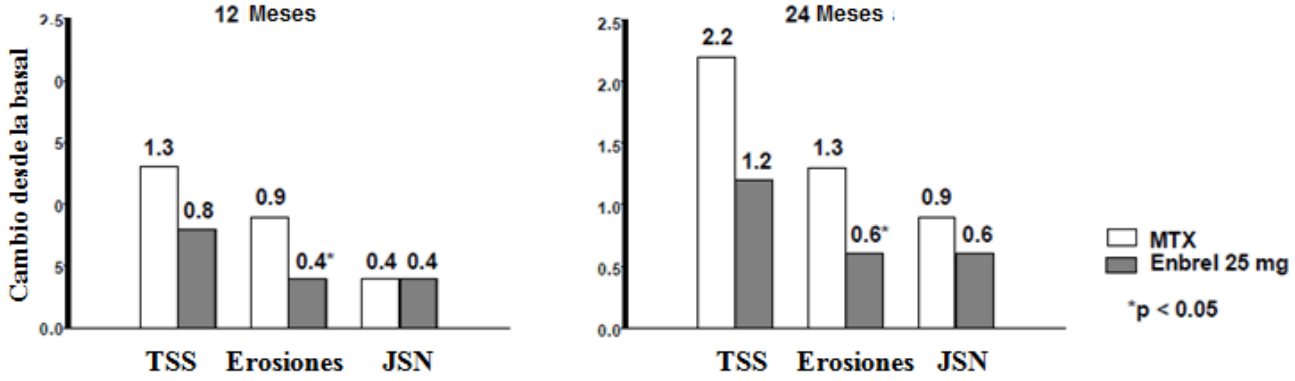
Después de la interrupción de Enbrel, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción de tratamiento con Enbrel® después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel® sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de estudios abiertos. Las respuestas duraderas continuadas se han visto por hasta 10 años en ensayos de tratamiento abierto de extensión cuando los pacientes recibieron Enbrel® sin interrupción.

La eficacia de Enbrel® se comparó con el metotrexato en un segundo estudio aleatorizado, controlado con activo con evaluaciones radiográficas ciegas como punto final primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (duración menor de 3 años) que nunca habían

recibido tratamiento con metotrexato. Las dosis de 10 mg o 25 mg de Enbrel® se administran SC dos veces por semana durante un máximo de 24 meses. Las dosis de metotrexato se escalonaron de 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, continuándose hasta 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas con 25 mg de Enbrel® fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la basal, los pacientes tuvieron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel® 25 mg produjo una mejoría sustancial a 12 meses, con un 44% de los pacientes alcanzando una puntuación normal de HAQ (menores de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el año 2 de este estudio.

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

PROGRESIÓN RADIOLÓGICA: COMPARACIÓN DE ENBREL® versus METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE <3 AÑOS DE DURACIÓN



En otro estudio controlado con activo, doble ciego, aleatorizado, se evaluó la eficacia clínica, seguridad y la evolución radiográfica en los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel® solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg por semana, dosis media de 20 mg), y de la combinación de Enbrel® y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años duración (media de 5 años) que tenían al menos una respuesta satisfactoria al menos con 1 (DMARD), excepto el metotrexato.

Los pacientes con Enbrel® en combinación con el grupo de terapia con metotrexato fueron significativamente superiores al ACR 20, ACR 50, ACR 70 y la mejoría en el puntaje del DAS y HAQ a las 24 y 52 semanas que en cualquiera de los pacientes de los grupos de terapia individual

(los resultados se muestran en la tabla de abajo). Importantes ventajas para Enbrel® en combinación con metotrexato en comparación con la monoterapia con Enbrel® y la monoterapia con metotrexato se observó después de 24 meses.

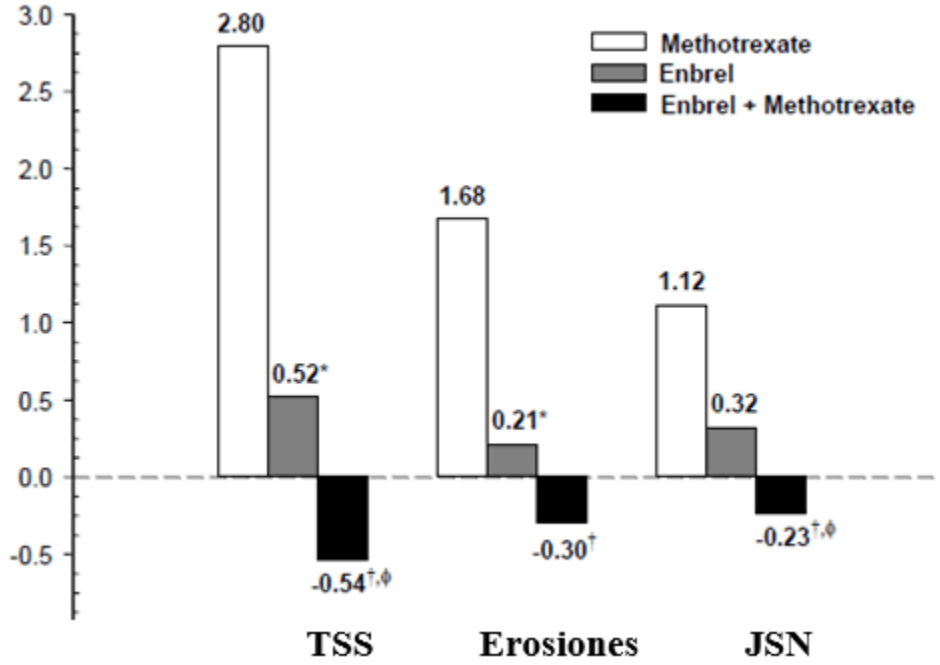
RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ENBREL® versus METOTREXATO versus ENBREL® EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

Punto Final	Metotrexato (n=228)	Enbrel® (n=223)	Enbrel®+Metotrexato (n=231)
Respuestas ACR[a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5%[†,ϕ]
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2%[†,ϕ]
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8%[†,ϕ]
DAS			
Puntaje basal[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			
Basal	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 no respondedores.
b: Los valores para el Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS) son medios.
c: La remisión se define como DAS <1,6.
Comparación de pares valores p: † = p <0,05 para comparaciones de Enbrel® + metotrexato vs metotrexato y ϕ= p <0,05 para comparaciones de Enbrel® + metotrexato vs Enbrel®.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de Enbrel® que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de las monoterapias en la desaceleración de la progresión radiográfica (ver figura abajo).

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 12 MESES)



Comparación de pares de valores-p: * = 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®.

Ventajas significativas con la administración de Enbrel® en combinación con metotrexato en comparación con Enbrel® monoterapia y la monoterapia con metotrexato, también se observaron después de 24 meses. Del mismo modo, las importantes ventajas para la monoterapia con Enbrel® en comparación con la monoterapia con metotrexato, también se observaron después de 24 meses.

En un análisis en el que todos los pacientes que abandonaron el estudio por cualquier motivo se consideró que habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de TSS ≤ 0,5) a los 24 meses fue mayor en los grupos de Enbrel® en combinación con metotrexato, comparados con los grupos que recibieron sólo Enbrel® y metotrexato solos (62%, 50% y 36%, respectivamente, p <0,05). La diferencia entre Enbrel® solo y de metotrexato solo también fue significativa (p <0,05). Entre los pacientes que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento en el estudio, las tasas de ausencia de progresión fueron de 78%, 70% y 61%, respectivamente

La seguridad y eficacia de Enbrel® 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg), administrado una vez por semana fue evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 420

pacientes con AR. En este estudio, 53 los pacientes recibieron placebo; 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel® una vez por semana, y recibieron 153 pacientes Enbrel® 25 mg dos veces por semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento con Enbrel® fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a signos y síntomas de artritis reumatoide; la información en la semana 16 no mostró comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

Población pediátrica con artritis idiopática juvenil
La seguridad y eficacia de etanercept fueron evaluadas en un estudio de dos partes en 69 niños con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían una gran variedad de tipos de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, pauciartritis, inicio sistémico). Los pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa moderada a severa refractaria o intolerantes al metotrexato fueron enrolados; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único medicamento antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (≤ 0,2 mg / kg / día o un máximo de 10 mg). En la parte 1, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept dos veces por semana por vía subcutánea. En la parte 2, los pacientes con una respuesta clínica al día 90 fueron asignados al azar para permanecer en etanercept o recibir placebo durante cuatro meses y ser evaluados para la aparición de la enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la ACR Pedi 30, definida como ≥ 30% de mejoría en al menos tres de las seis y ≥ 30% de deterioro en no más de uno de los seis criterios ARJ básicos establecidos, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación del movimiento, evaluaciones globales del médico y el paciente o sus padres, la evaluación funcional y VSG. El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥ 30% en tres de seis principales criterios establecidos de la ARJ y ≥ 30% de mejoría en no más de uno de los seis principales criterios establecidos de la ARJ y un mínimo de dos articulaciones activas.

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 (74%) pacientes presentaron una respuesta clínica y entraron en la parte 2. En parte 2, 6 de 25 (24%) los que continuaron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad en comparación con 20 de 26 (77%) pacientes que recibieron placebo (p = 0,007). Desde el inicio de la parte 2, la mediana del tiempo hasta el brote fue ≥ 116 días para pacientes que recibieron etanercept y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. Cada componente de los criterios establecidos de la ARJ empeoró en el grupo que recibió placebo y se mantuvo estable o mejoro en el brazo que continúa con etanercept. Los datos sugieren la posibilidad de una tasa más alta de brotes entre los pacientes con valores iniciales más altos de VSG. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la parte 2 del estudio, algunos de los pacientes restantes permanecieron con etanercept y continuaron mejorando desde los 3 a los 7 meses, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio abierto de extensión de seguridad, 58 pacientes pediátricos del estudio mencionado anteriormente (a los 4 años en el momento de la inscripción) continuaron recibiendo etanercept durante 10 años. Los índices de efectos adversos graves e infecciones graves no aumentaron con la exposición a largo plazo.

En otro estudio abierto de grupo único (n=127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de 2 a 4 años, 23 pacientes de 5 a 11 años y 22 pacientes de 12 a 17 años), 38 pacientes con artritis relacionadas con entesitis (de 12 a 17 años) y 29 pacientes con artritis psoriásica (de

12 a 17 años) fueron tratados con etanercept a una dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrada semanalmente durante 12 semanas. En cada subtipo de JIA, la mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de ACR Pedi 30 y demostraron mejoría clínica en criterios secundarios como el número de articulaciones débiles y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de JIA.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio; 27 (25%) mientras tomaban activamente Enbrel®, 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a enfermedad baja/inactiva; 5 (5%) habían reiniciado Enbrel® luego de una interrupción anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían dejado de tomar Enbrel® (pero permanecían bajo observación); 25/109 (23%) pacientes abandonaron 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 periodo de seguimiento. Los pacientes que toman activamente Enbrel® podrían entrar en un periodo opcional de retratamiento de interrupción una vez durante el estudio de extensión según el juicio del investigador sobre la respuesta clínica. 30 pacientes entraron en el periodo de interrupción. Se informó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 componentes de ACR Pedi con ≥30% de mejoría en no más de 1 de los 6 componentes restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); la mediana de tiempo hasta el brote después de la interrupción de Enbrel® fue de 190 días. 13 pacientes volvieron a tratarse y la mediana del tiempo hasta el retratamiento desde la interrupción se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de puntos de datos, estos resultados deben interpretarse con precaución.

Se reportó una malignidad, la enfermedad de Hodgkin, durante el primer año del estudio de extensión en un paciente de 18 años con JIA por OE. El número (tasa ajustada por exposición por 100 años-paciente) de eventos adversos serios, tumores malignos e infecciones graves fue 40 (5,85 EP100PY), 1 (0,15 EP100PY) y 14 (2,05 EP100PY), respectivamente. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de JIA.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular para evaluar los efectos de la continuación de la terapia con Enbrel® en pacientes que no responden dentro de 3 meses de iniciar la terapia con Enbrel. Además, no se han realizado estudios para la reducción de la dosis recomendada de etanercept después de su uso a largo plazo en pacientes con JIA.

La seguridad a largo plazo de la monoterapia con etanercept (n=103), etanercept más metotrexato (n=294) o la monoterapia con metotrexato (n=197) fue evaluada hasta para 3 años en un registro de 594 niños de 2 a 18 años con artritis idiopática juvenil, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, las infecciones más comúnmente informadas en pacientes tratados con etanercept en comparación con sólo metotrexato (3,8 versus 2%) y las infecciones asociadas al uso de etanercept fueron de naturaleza más graves.

Pacientes adultos con artritis psoriásica

La eficacia de Enbrel® fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones sensibles) en al menos una de las formas siguientes: (1) interfalángicas distales (DIP), (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de la psoriasis), (3) La artritis mutilante, (4) la artritis psoriásica asimétrica, o (5) símil a espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión de calificación ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINES (86%), los DMARD (80%) y los corticosteroides (24%). Los pacientes actualmente en tratamiento con metotrexato (estables durante ≥ 2 meses) pudieron continuar a una dosis estable de ≤ 25 mg / semana de metotrexato. Las dosis de 25 mg de Enbrel® (en base a los resultados de estudios de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o el placebo se administraron SC dos veces por semana durante 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podían entrar en un estudio abierto de extensión a largo plazo con una duración total de hasta 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que alcanzaron la respuesta a ACR 20, 50 y 70 y los porcentajes con mejoría en los criterios de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). Los resultados se resumen en la tabla de abajo.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO

	Porcentaje de pacientes	
	Placebo	Enbrel®[a]
Respuesta a artritis psoriásica	n=104	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 de Enbrel® SC dos veces a la semana
b: p<0.001, Enbrel® vs placebo
c: p<0.01, Enbrel® vs placebo

Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. Enbrel® fue significativamente mejor que el placebo en todas las medidas de actividad de la enfermedad (p <0,001), y las respuestas fueron similares con y sin terapia concomitante de metotrexato. La calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica se evaluó en cada momento utilizando el índice de discapacidad del HAQ. La puntuación del índice de

discapacidad fue significativamente mejor en todo momento en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, en comparación con el placebo (p <0,001).

Los cambios radiográficos fueron evaluados en el estudio de artritis psoriásica. Radiografías de manos y muñecas en la basal, 6, 12 y 24 meses. El TSS modificado a los 12 meses se presenta en la tabla a continuación. En un análisis en el que todos los pacientes que abandonaron el estudio por cualquier motivo fueron considerados para la progresión, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio TSS ≤ 0,5) a los 12 meses fue mayor en el grupo de Enbrel® en comparación con el grupo placebo (73% frente al 47%, respectivamente, p ≤ 0,001). El efecto de Enbrel® sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. La desaceleración del daño articular periférico se observó en pacientes con compromiso simétrico de la articulación poliarticular.

CAMBIO MEDIO (SE) ANUALIZADO DESDE EL ESTADO BASAL EN EL PUNTAJE TOTAL DE SHARP

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

SE = error estándar
a: p = 0.0001

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

No hay pruebas suficientes de la eficacia de Enbrel® en pacientes con un símil de espondilitis anquilosante y artropatías psoriásicas con artritis mutilante debido al escaso número de pacientes estudiados.

Ningún estudio ha sido realizado en pacientes con artritis psoriásica con el régimen de dosificación de 50 mg una vez por semana. Evidencia de eficacia para el régimen de dosificación de una vez por semana en esta población de pacientes ha sido sobre la base de datos del estudio en pacientes con espondilitis anquilosante.

Adultos con espondilitis anquilosante
La eficacia de Enbrel® en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, que compararon la administración dos veces por semana de 25 mg de Enbrel® con placebo. Un total de 401 pacientes fueron enrolados, de los cuales 203 fueron tratados con Enbrel. El mayor de estos ensayos (n = 277) de pacientes incluidos que tenían entre 18 y 70 años y tenían espondilitis anquilosante activa definida por la escala analógica visual (EVA) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de EVA ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente, promedio de los valores de VAS para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas en el índice funcional para la Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI). Los pacientes que recibieron DMARD, AINES o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. Los pacientes con anquilosis completa de la columna no se incluyeron en el estudio. Las dosis de 25 mg de

Enbrel® (en base a los resultados de estudios de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo fueron administrados por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La medida primaria de eficacia (ASAS 20) supuso una mejora ≥ 20% en al menos 3 de 4 en los parámetros de la Evaluación en Espondilitis anquilosante (ASAS) (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI, e inflamación) y en ausencia de deterioro del parámetro restante. Las respuestas en ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con una mejoría del 50% o una mejoría del 70%, respectivamente.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel® resultó en mejorías 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 ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO		
	Porcentaje de pacientes	
Respuesta a 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 visita de primera (2 semanas) y se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban recibiendo o no terapias concomitantes al comienzo.

Se obtuvieron resultados similares en los 2 ensayos más pequeños en espondilitis anquilosante.

En un cuarto estudio, la seguridad y eficacia de Enbrel® 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg), administrado una vez a la semana frente a Enbrel® 25 mg administrado dos veces por semana se evaluaron en un estudio doble ciego, controlado con placebo estudio de 356 pacientes

con espondilitis anquilosante activa. La seguridad y eficacia los perfiles de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y los de 25 mg dos veces por semana fueron similares.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

Estudio 1
La eficacia del Enbrel® en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EsAax-nr) se evaluó en un estudio aleatorizado, de 12 semanas, doble ciego y controlado con placebo. En el estudio se evaluaron 215 pacientes adultos (población con intención de tratar modificada) con EsAax-nr activa (18 a 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplen los criterios de clasificación ASAS de la espondiloartritis axial pero que no cumplieron los criterios de Nueva York modificados para la EA. También se exigió que los pacientes respondieran inadecuadamente a dos o más AINE. Durante el periodo doble ciego, los pacientes recibieron Enbrel® 50 mg una vez por semana o placebo durante 12 semanas. La medida principal de eficacia (ASAS 40) fue una mejora de un 40% en al menos tres de los cuatro dominios ASAS y la ausencia de deterioro en el dominio restante. Se realizaron IMR de la articulación sacroilíaca y de la columna vertebral para evaluar el nivel de inflamación en el periodo basal y en la semana 12. Después del periodo doble ciego comienza el periodo abierto, durante el cual todos los pacientes reciben Enbrel® 50 mg una vez a la semana durante hasta 92 semanas adicionales.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel® dio como resultado una mejora estadísticamente importante en ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejora importante en ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la siguiente tabla se muestran los resultados de la Semana 12.

Respuesta de Eficacia en el Estudio de EsAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración

Respuestas clínicas doble ciegas 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 entregaron datos completos para cada criterio de valoración
**ASAS = Evaluaciones en la Sociedad Internacional de Espondiloartritis
***Índice de Actividad de la Enfermedad de 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 estadísticamente importante en el puntaje SPARCC (Consorcio de Investigación sobre la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, según se midió por IRM en pacientes que recibían Enbrel. El cambio medio ajustado a partir del periodo basal fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel® (n=95), en comparación con 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n=105) (p<0,001).

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud y las funciones físicas mediante los cuestionarios BASFI (Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath), EuroQoL 5D y SF-36. En comparación con el placebo, Enbrel® mostró mejoras estadísticamente más importantes en el BASFI, en el puntaje de estado de salud global del EQ5D y en el puntaje del componente físico (PCS) del SF-36 a partir del periodo basal y hasta la semana 12.

Las respuestas clínicas entre los pacientes EsAax-nr tratados con Enbrel® fueron aparentes al momento de la primera visita (a las 2 semanas) y se mantuvieron durante los 2 años del tratamiento. Las mejoras de la calidad de vida con relación a salud y la función física se mantuvieron también a través de 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 periodos evaluó la interrupción y el retratamiento de Enbrel en pacientes con nr-AxSpa activo que lograron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida según el nivel de proteína C reactiva (PCR) en el Puntaje de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante (ASDAS) inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con nr-AxSpa activo (de 18 a 49 años), definidos como aquellos pacientes que cumplen los criterios de clasificación de espondiloartritis axial de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) (pero no cumplen los criterios modificados de Nueva York para AS), que tienen hallazgos positivos en la RM (inflamación activa en la RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada con SpA) y/o PCRhs positiva (definida como proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRhs] >3 mg/l), y síntomas activos definidos por una PCR de ASDAS mayor o igual que a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de Enbrel de manera abierta más un AINE de fondo estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el Periodo 1. También se requirió que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57 %) pacientes alcanzaron la enfermedad inactiva y entraron en la fase de abstinencia de 40 semanas del Periodo 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) de ASDAS mayor o igual que 2,1) dentro de las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes que empeoraron se volvieron a tratar con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas (Periodo 3).

En el Periodo 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 cualquier momento dentro de las 40 semanas siguientes a la interrupción de Enbrel.

El objetivo secundario clave del Estudio 2 fue estimar el tiempo hasta el brote después de la interrupción 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 después de la interrupción de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13 a 24 semanas). Menos del 25% de los pacientes del Estudio 1 a los que no se les suspendió el tratamiento experimentaron un brote durante las 40 semanas equivalentes al Periodo 2 del Estudio 2. El tiempo hasta el brote fue estadística y significativamente más corto en los sujetos que suspendieron el tratamiento con Enbrel (Estudio 2) en comparación con sujetos que recibieron tratamiento continuo con etanercept (Estudio 1), p<0,0001.

De los 87 pacientes que entraron en el Periodo 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 a 8 semanas).

Adultos con psoriasis en placas

La seguridad y eficacia de Enbrel® en pacientes con psoriasis en placa fueron evaluadas en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. El punto final primario de eficacia en los tres estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que consiguieron un PASI de 75 (es decir, al menos una mejoría del 75% en el área de la psoriasis y una puntuación en el Índice de Severidad desde la basal) a las 12 semanas.

El estudio 1 fue un estudio fase 2 en pacientes con psoriasis en placa estable clínicamente activa comprometiendo ≥ 10% de la superficie corporal, quienes tenían ≥ 18 años. Ciento doce (112) pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de 25 mg de Enbrel® (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces por semana durante 24 semanas.

El estudio 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placa crónica, utilizando los criterios de inclusión del estudio 1, con la adición de un área de psoriasis mínima y un índice de severidad (PASI) de 10 en el screening. Enbrel® se administró en dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel® (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activos continuaron hasta la semana 24 con la dosis con la que inicialmente fueron aleatorizados.

El estudio 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el estudio de 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel, o placebo dos veces por semana durante 12 semanas, y después todos los pacientes en forma abierta recibieron 25 mg de Enbrel® dos veces por semana durante 24 semanas.

En el estudio 1, el grupo tratado con Enbrel® tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes con una respuesta a PASI 75 en la semana 12 (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) [p <0,0001]. A las 24 semanas, el 56% de

pacientes en el grupo tratado con Enbrel® habían alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados principales de los estudios 2 y 3 se muestran a continuación.

RESPUESTA DE PACIENTES CON PSORIASIS EN ESTUDIOS 2 Y 3

	----------Estudio 2----------					----------Estudio 3----------		
		----------Enbrel----------					-------Enbrel-------	
	Placebo	25mg BIW		50mg BIW		Placebo	25mg BIW	50mg BIW
	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*

*p≤ 0.0001 comparado con placebo
a. comparaciones con placebo no fueron hechas en la semana 24 en el estudio porque el grupo placebo original comenzó recibiendo Enbrel® 25 mg BIW desde la semana 13 a la 24
b. La evaluación global estática dermatológica. Claro o casi claro definido como 0 o 1 en una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placa que recibieron Enbrel, las respuestas significativas relativas al placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron durante 24 semanas de tratamiento.

El estudio 2 tuvo también un periodo de abstinencia de drogas, durante el cual los pacientes que alcanzaron una mejoría en el PASI de al menos 50% en la semana 24 habían dejado el tratamiento. Se observaron los pacientes fuera de tratamiento para la ocurrencia de rebote (PASI ≥ 150% del valor basal) y por el tiempo hasta la recaída (definido como una pérdida de por lo menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita basal y la semana 24). Durante el tiempo de espera, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No hubo brote de rebote de la enfermedad y tampoco eventos adversos serios relacionados con la psoriasis. Hubo alguna evidencia que apoyo a un beneficio de retratamiento con Enbrel® en pacientes que inicialmente respondían al tratamiento.

En el estudio 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron aleatorizados inicialmente con 50 mg dos veces por semana y tuvieron su dosis de Enbrel® disminuida en la semana 12 a 25 mg dos veces por semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a través de la semana 36. Para los pacientes que recibieron 25 mg dos veces por semana durante todo el estudio, la respuesta PASI 75 siguió mejorando entre las semanas 12 y 36.

En largo plazo (hasta 34 meses), los estudios abiertos, donde se le dio Enbrel® sin interrupción,

las respuestas clínicas fueron sostenidas y la seguridad fue comparable a los estudios de corto plazo.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placa
La eficacia de Enbrel® fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años con psoriasis en placa moderada a severa (definida por una puntuación de ≥ 3 sPGA, compromiso de ≥ 10% de la BSA, y PASI ≥ 12). Los pacientes elegibles tenían una historia de haber recibido fototerapia o la terapia sistémica, o un control inadecuado de la terapia tópica.

Los pacientes recibieron Enbrel® 0,8 mg / kg (hasta 50 mg) o placebo una vez por semana durante 12 semanas. En la semana 12, más pacientes aleatorizados a Enbrel® tuvieron respuestas positivas de eficacia (es decir, PASI 75) que los aleatorizados a placebo.

Resultados en psoriasis en placas en pediatría 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%) [a]	14(13%)

Abreviación: Evaluación global del médico del sPGA-estático
a. p< 0.0001 comparado con placebo

Después del periodo de tratamiento de 12 semanas doble ciego, todos los pacientes que entraron en el periodo abierto recibieron Enbrel® 0,8 mg / kg (hasta 50 mg) una vez por semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante el periodo abierto fueron similares a las observadas en el periodo doble ciego.

Durante un periodo de retiro aleatorizado, significativamente más pacientes realeatorizados a placebo experimentaron recurrencia de la enfermedad (pérdida de la respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes aleatorizados nuevamente a Enbrel. Con terapia continua, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y efectividad a largo plazo de Enbrel® 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez por semana fueron evaluadas en un estudio abierto de extensión de 181 individuos pediátricos durante 2 años más allá del estudio de 48 semanas discutido anteriormente. La experiencia a largo plazo con Enbrel® fue en general comparable al estudio original de 48 semanas y no reveló ningún descubrimiento nuevo con respecto a su seguridad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Enbrel® es absorbido lentamente desde el sitio de la inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas, después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%.

Distribución
Después de una dosis única subcutánea de 25 mg de Enbrel®, la concentración sérica, máxima promedio, observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 µg/mL y el área bajo la curva fue 235 ± 96,6 µg.hr/mL. La proporcionalidad de la dosis no ha sido evaluada formalmente, pero no hay saturación aparente del clearence a través del rango de dosificación.

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

Después de la dosificación continua de pacientes con artritis reumatoide (n = 25) con Enbrel® por 6 meses, con 25 mg dos veces a la semana, el nivel medio observado fue de 3,0 µg/mL (rango 1,7 a 5,6 µ/mL). En base a la información disponible, los pacientes pueden experimentar un aumento de 2 a 5 veces en los niveles séricos con dosis repetidas.

Eliminación
Enbrel® es eliminado lentamente del cuerpo. La vida media de eliminación es larga, aproximadamente 80 horas.

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

La radioactividad es eliminada en la orina después de la administración de Enbrel® radioetiquetado a pacientes y voluntarios.

Pacientes con daño renal o hepático
Aunque hay eliminación de radioactividad en la orina, después de la administración de Enbrel® radioetiquetado a pacientes y voluntarios, no se observó concentraciones de Enbrel® aumentadas en pacientes con falla renal o hepática aguda. La presencia de daño renal o hepático no debería requerir de cambios en la dosis.

Género
No hay diferencias farmacocinéticas aparentes entre hombres y mujeres.

Relación Concentración /Efecto
Concentraciones séricas en estado estable de 1 a 2 mg/L de Enbrel® están asociadas con efectos óptimos, las que se obtienen con dosis de 25 mg dos veces a la semana. En un estudio abierto, cruzado, de dosis única y dos tratamientos en 28 voluntarios sanos, la administración de etanercept como inyección única de 50 mg/mL demostró ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogenicidad
No se han conducido estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Enbrel®. Estos no son factibles porque los animales pueden desarrollar anticuerpos a Enbrel®, que es una proteína humana.

Mutagenicidad
Los estudios de mutagénesis se llevaron a cabo in vitro e in vivo y no se observó evidencia de actividad mutagénica.

Deterioro de la Fertilidad
No se han conducido estudios en animales a largo plazo para evaluar el efecto de Enbrel® sobre la fertilidad.

6 PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes
Excipientes: Sacarosa, cloruro de sodio, L-Arginina clorhidrato, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades
En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de eficacia
30 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento
Almacenar refrigerado entre 2° y 8°C
No congelar.
Después de refrigerar, se debe esperar que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectar.
No utilizar una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el estuche.
Mantener el autoinyector prellenado en su estuche con el fin de protegerlo de la luz.
1 mes almacenado a no más de 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase
El autoinyector prellenado contiene una jeringa prellenada de vidrio trasparente tipo 1 con aguja de acero inoxidable, cubierta de aguja de goma seca natural (látex) (ver sección 4.4) y émbolo de goma bromobutilo con vástago de polipropileno.

Las cajas contienen autoinyectores prellenados de uso único de etanercept 50 mg y toallitas embebidas en alcohol.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La cubierta de la aguja de la jeringa del diluyente contiene látex (goma seca natural) y no debiera ser manipulada por personas con posible sensibilidad al látex.

Los pacientes o las personas que administrarán la inyección deben consultar al médico antes de utilizar etanercept en el caso de que las personas que toquen el capuchón de la aguja o de los pacientes a los que se les administrará etanercept tengan conocida o posible hipersensibilidad (alergia) al látex.

Los pacientes o personas que tienen que administrar Enbrel® deben ser instruidos acerca de la eliminación apropiada de la jeringa y aguja y advertidos de no volver a usarlas.

Los materiales de desecho, jeringas y Enbrel® no usados, deben eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

Ver también folleto de información al paciente.

Eliminación

NUNCA vuelva a utilizar las agujas y jeringas. **NUNCA** vuelva a tapar la aguja con el capuchón, salvo para su eliminación. Descarte las agujas y jeringas según las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico.

Si tiene alguna duda, consulte a un médico, enfermera o personal familiarizado con el uso con Enbrel®

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDSv50.0

Para mayor información, se puede contactar con:

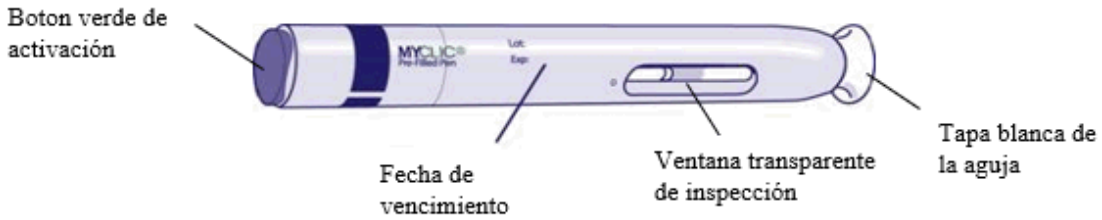
Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 2-22412035

AUTOINYECTOR PRELLENADO (MYCLIC®)

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

Introducción
Paso 1: Prepararse para una inyección de Enbrel®
Paso 2: Elegir un lugar de inyección
Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel®
Paso 4: Eliminar el autoinyector prellenado MYCLIC utilizado

Introducción
Las siguientes instrucciones explican cómo usar el autoinyector prellenado MYCLIC para inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo usar el autoinyector prellenado MYCLIC apropiadamente. Si tiene alguna pregunta sobre cómo inyectar, pida ayuda a su médico o su enfermero(a).



Paso 1: Prepararse para una inyección de Enbrel®

1. Seleccione un lugar limpio, bien iluminado, superficie plana.

2. Reunir los elementos que necesitará para su inyección, y colocarlos en la superficie elegida:
a. Un autoinyector prellenado MYCLIC y una toallita embebida con alcohol (tomar éstos de la caja de autoinyectores a mantener en el refrigerador). No agite el autoinyector prellenado.
b. Una bola de algodón o gasa.

3. **Compruebe la fecha de vencimiento (mes/año) en el autoinyector**. Si ya ha transcurrido dicha fecha, no utilice el autoinyector y póngase en contacto con su farmacéutico.

4. Revise la solución en el autoinyector prellenado mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Esta apariencia es normal para Enbrel. No use la solución si está decolorada, turbia o si hay

partículas distintas a las descritas anteriormente. Si le preocupa la apariencia de la solución, comuníquese con su farmacéutico para obtener ayuda.

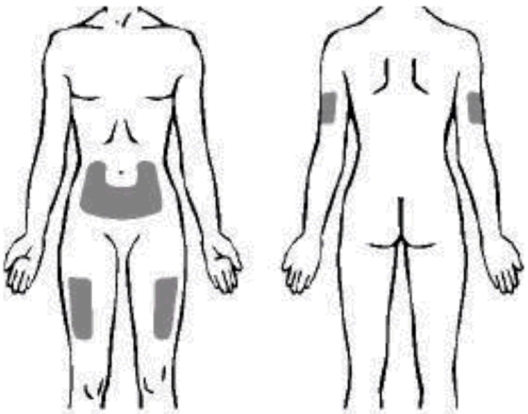
5. Si deja la tapa de la aguja blanca en su lugar, esperar cerca de 15-30 minutos para que la solución de Enbrel® en el autoinyector prellenado pueda llegar a la temperatura ambiente. Esperar hasta que la solución alcance temperatura ambiente puede lograr que la inyección sea más cómoda para usted. No caliente de cualquier otra manera. Siempre deje el autoinyector prellenado fuera de la vista y del alcance de los niños.

Mientras espera que la solución en el autoinyector prellenado alcance la temperatura ambiente, lea el Paso 2 (abajo), y elija un lugar para la inyección.

Paso 2: Elegir un lugar para la inyección (ver Diagrama 2)

1. El sitio de la inyección recomendado es el centro de la parte anterior de los muslos. Si lo prefiere, podrá optar por utilizar el área del estómago, pero asegúrese de elegir un sitio por lo menos a 5 cm de distancia desde el ombligo (ombligo). Si alguien le está administrando la inyección la zona superior externa de los brazos también puede ser utilizada.

Diagrama 2



2. Cada inyección debe ponerse al menos a 3 cm de donde se inyectó la última vez. No se inyecte en piel hipersensible, magullada o dura. Evite marcas de cicatrices o estrías. (Puede ser útil para guardar notas sobre la ubicación de las inyecciones previas).

3. Si usted tiene psoriasis, debería intentar no inyectarse directamente en la piel con relieve, gruesa, roja, o escamosa.

Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel

1. Tras una espera de aproximadamente 15-30 minutos para que la solución en el autoinyector prellenado alcance la temperatura de la habitación, lavarse las manos con agua y jabón.

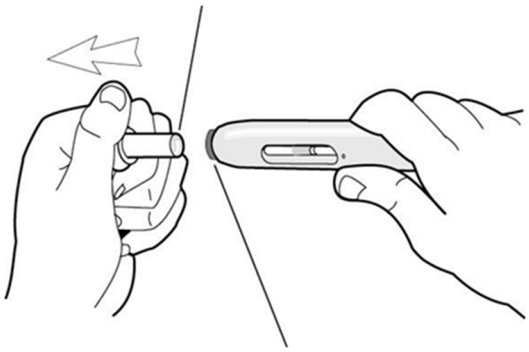
2. Limpie la zona de la inyección con la toallita embebida en alcohol mediante un movimiento circular, y deje que se seque.

No toque esta zona hasta después de la inyección.

3. Levante el autoinyector prellenado y retire la tapa de la aguja blanca tirando hacia afuera (ver gráfico 3). Para evitar daños en la aguja dentro del autoinyector prellenado, no doblar la tapa de la aguja blanca mientras está removida, y no volver a conectarlo una vez que se ha eliminado. Después de retirar la gorra de la aguja, podrá ver un protector púrpura de seguridad de la aguja que se extiende al final del autoinyector prellenado. La aguja permanecerá protegida dentro del autoinyector prellenado hasta que el autoinyector prellenado este activo. No use el autoinyector si se cae la tapa de la aguja.

Diagrama 3

Tapa blanca de la aguja

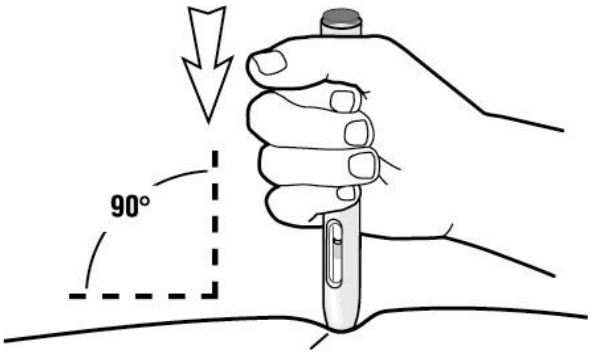


Protector púrpura de seguridad de la aguja

4. Pellizcando suavemente la piel alrededor del sitio de inyección entre el dedo pulgar y el índice de la mano libre puede hacer la colocación más fácil y cómoda.

5. Mantenga el autoinyector prellenado en un ángulo recto (90 º) en el lugar de la inyección. **Empuje el extremo abierto del autoinyector de manera firme contra la piel**, de forma que el revestimiento de seguridad de la aguja se introduzca por completo dentro del autoinyector. Se verá una ligera depresión en la piel (ver Diagrama 4). El autoinyector solo puede activarse cuando el revestimiento de la aguja está introducido por completo dentro del autoinyector.

Diagrama 4



Protector de seguridad de la aguja desaparece
dentro del autoinyector prellenado

6. Mientras empuja el autoinyector de manera firme contra la piel para asegurarse de que el revestimiento de seguridad de la aguja se ha introducido por completo dentro del autoinyector, presione con su dedo pulgar el centro del botón verde situado en la parte superior del autoinyector para iniciar la inyección (ver Diagrama 5). Presionando el centro del botón escuchará un clic. Continúe sujetando el autoinyector de manera firme contra su piel hasta que escuche el segundo clic, o hasta 10 segundos tras el primer clic (lo que acontezca primero).

Nota: Si no consigue comenzar la inyección tal como se describe, presione el autoinyector de manera más firme contra la piel y, a continuación, presione de nuevo el botón verde.

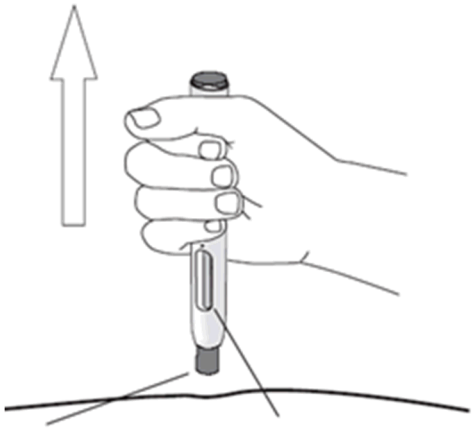
Diagrama 5

7. Al oír el segundo "clic" (o, si usted no escucha un segundo "clic", después de 10 segundos), la inyección se completa (ver Diagrama 6). Ahora puede levantar el autoinyector prellenado de su piel (ver Diagrama 7). Al levantar el autoinyector prellenado, el protector púrpura de seguridad de la aguja automáticamente se extiende para cubrir la aguja.

Diagrama 6

El protector de la aguja se extiende para cubrir la aguja

Diagrama 7



La ventana de inspección se ha tornado púrpura

8. La ventana del autoinyector prellenado de inspección debería estar completamente púrpura, lo que confirma que la dosis se ha inyectado correctamente (Ver Diagrama 8). Si la ventana no está completamente púrpura, contacte a su enfermera o farmacéutico para la asistencia, ya que el autoinyector prellenado no podría haber inyectado la solución de Enbrel® por completo. No trate de utilizar el autoinyector prellenado de nuevo, y no trate de usar otro autoinyector prellenado sin acuerdo con su enfermera o farmacéutico.

Diagrama 8

9. Si nota una mancha de sangre en el lugar de la inyección, hay que presionar la bola de algodón o gasa sobre el sitio de la inyección durante 10 segundos. No frote el lugar de la inyección

Paso 4: Eliminar el autoinyector prellenado MYCLIC utilizado

- El autoinyector prellenado debe usarse sólo una vez – nunca se debe reutilizar. Descarte el autoinyector prellenado utilizado como se lo indica el médico, la enfermera o el farmacéutico. No intente volver a colocar la tapa en el autoinyector.

Si tiene alguna pregunta, hable con el médico, una enfermera o un farmacéutico familiarizado con Enbrel.