

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**ENBREL® SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA 25 mg/0,5 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<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> pero no la región CH<sub>1</sub> de la IgG1.

Solubilidad: Etanercept es soluble en agua.

Peso molecular: (aparente) 150 kilodalton

### ***Características físicas***

La solución de Etanercept es clara a opalescente e incolora a amarilla o amarillo pálido, y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas transparentes a blancas con un pH de 6,3 ± 0,2.

## **3 FORMA FARMACÉUTICA**

**Todas las formas farmacéuticas de etanercept son para inyección subcutánea.**

Solución para Inyección en Jeringa Prellenada.

### **Composición y características farmacéuticas**

Cada jeringa prellenada contiene 25 mg de Etanercept (ingrediente activo).

Ver sección 6.1 para los excipientes de Enbrel® jeringa.

## 4 PARTICULARIDADES CLINICAS

### 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 moderada a severamente activa 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 adultos con espondilitis anquilosante activa severa, 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 con AINES.

#### ***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 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 esteroideos (AINEs) 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 intermitente 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.

#### ***Población pediátrica***

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® Liofilizado con solvente 25mg 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 AIJ 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. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses. Los glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

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

### ***Psoriasis en placas pediátrica***

Niños ( $\geq 6$  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.

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 el mezclado del polvo con el líquido y 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 aplicar la inyección, el uso de Enbrel® jeringa prellenada deberá permitir alcanzar la temperatura del cuarto (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cobertura de la aguja no debe ser removida mientras se permite que la jeringa prellenada alcance la temperatura del cuarto. La solución debe ser clara a opalescente, e 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 vacunaciones, consulte 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, 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 cubierta de la aguja de la jeringa prellenada 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 de poscomercialización. En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas TNF, se han observados 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 incremento del riesgo basal en pacientes con artritis reumatoide de larga duración, altamente activa, con enfermedad inflamatoria de linfoma y leucemia 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 de 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***

Se ha informado de raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con Enbrel<sup>®</sup>. Se debe tener precaución al tratar pacientes con Enbrel<sup>®</sup> que tengan una historia previa de discrasia sanguínea. A todos los pacientes se les debe aconsejar consultar inmediatamente a su médico, en caso de desarrollar signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangramiento, palidez), mientras estén con Enbrel<sup>®</sup>. Estos pacientes deben ser evaluados urgentemente, incluyendo un completo recuento sanguíneo; y de confirmarse la discrasia sanguínea, debe discontinuarse el uso de Enbrel<sup>®</sup>.

### ***Formación de autoanticuerpos***

El tratamiento con Enbrel<sup>®</sup> puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (ver sección 4.8).

### ***Vacunas***

Vacunas preparadas con cepas vivas no deberían administrarse concurrentemente con Enbrel<sup>®</sup>. En lo posible, antes de comenzar la terapia con Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 (AINEs), 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 odds ratio ajustado, en todos los casos para los defectos de nacimiento mayores 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 (odds ratio 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 AUC de Enbrel<sup>®</sup>, que fueron al menos 21 a 25 veces mayores que en humanos en las dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanalmente y son aproximadamente 10 a 13 veces más altas en humanos en la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). No hay evidencia de daño al feto en ratas o conejos o ratas neonatales debido a Enbrel<sup>®</sup>. Estudios en reproducción animal no son siempre predictivos en humanos.

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<sup>®</sup> 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 muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

##### ***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 psoriática, la tasa de reporte de infecciones serias (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 alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada 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 en 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 estudios clínicos controlados 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) ( $\geq 1:40$ ), 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<sup>®</sup>, en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con artritis reumatoide con factor reumatoideo positivo, que desarrollaron nuevos autoanticuerpos junto con síndrome similar a lupus 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)**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Término de RAM</b>	<b>Frecuencia † n/N (%)</b>
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, <i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i> )	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)

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Término de RAM</b>	<b>Frecuencia † n/N (%)</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea *	826/7722 (10,696)
	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 <i>Enzimas hepáticas elevadas más arriba</i> )	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 psoriasisiforme*	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)
		Síndrome similar al lupus
Lupus eritematoso cutáneo *		0/6895 (0,000)

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Término de RAM</b>	<b>Frecuencia † n/N (%)</b>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Lupus eritematoso cutáneo subagudo*	0/6895 (0,000)
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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, seguidas de dosis subcutánea de 16mg/m<sup>2</sup> (~ 25 mg), administrada dos veces a la semana.

Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 en AUC, 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<sup>®</sup>.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Grupo farmacoterapéutico**

Inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ .)

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 $\alpha$ ) y la linfoxina alfa [LT $\alpha$ ] (TNF $\beta$ ) 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 citocina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes adultos con artritis reumatoide. El TNF y la LT $\alpha$  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 (TNFRs), 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, citocinas, 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, 3 estudios en adultos con psoriasis en placa y 2 estudios en individuos pediátricos con psoriasis en placas

### ***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, antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). 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).

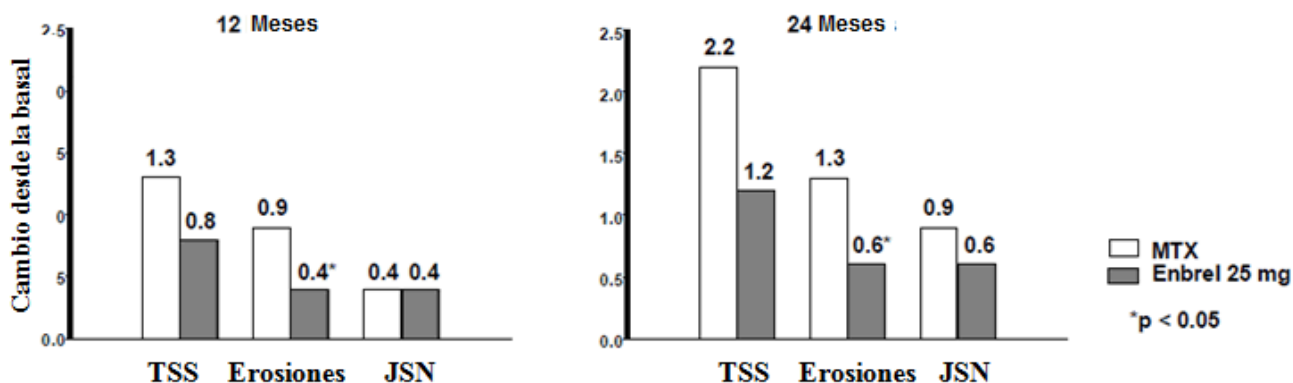
Aproximadamente el 15% de los sujetos que recibieron Enbrel® alcanzaron una respuesta al ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los sujetos en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas generalmente se observaron a las 1 a 2 semanas después 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 droga antirreumática modificadora de la enfermedad (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)
<b>Respuestas ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Puntaje basal <sup>b</sup>	5.5	5.7	5.5
Puntaje semana 52 <sup>b</sup>	3.0	3.0	2.3 <sup>†,φ</sup>
Remisión <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basal	1.7	1.7	1.8
Semana 52	1.1	1.0	0.8 <sup>†,φ</sup>

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el estudio fueron considerados como no respondedores.

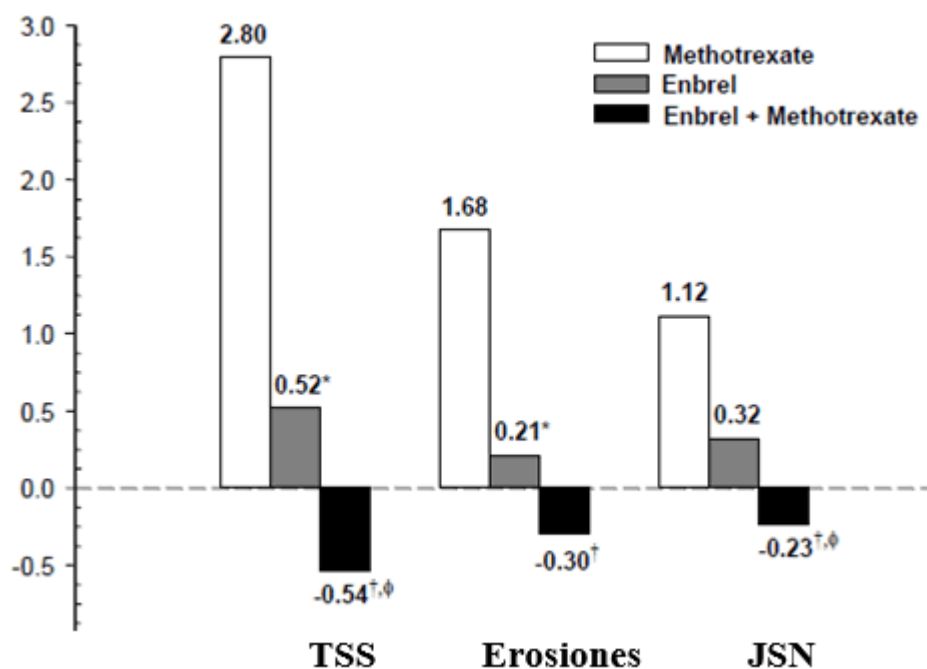
b: Los valores para el Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS) son medios.

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 (véase 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  $\phi = p < 0,05$  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  $\leq 0,5$ ) 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.

### ***Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular***

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 ( $\leq 0,2$  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  $\geq 30\%$  de mejoría en al menos tres de las seis y  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  en tres de seis principales criterios establecidos de la ARJ y  $\geq 30\%$  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 pacientes (74%), demostraron una respuesta clínica y entraron a la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%), que permanecían con Enbrel® experimentaron una exacerbación de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) que recibían placebo ( $p = 0,007$ ). Desde el inicio de la parte 2, la mediana del tiempo de crisis fue  $\geq 116$  días para los pacientes que recibieron Enbrel® y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. Cada componente del set central de criterios de ARJ se empeoró en el brazo que recibió placebo y permaneció estable o mejoró en el brazo que continuó con Enbrel®. Los datos sugirieron la posibilidad de una tasa de estallido mayor entre aquellos pacientes con una ESR basal mayor. De los pacientes que demostraron una respuesta clínica a los 90 días y entraron a la parte 2 del estudio, algunos de los pacientes que permanecían con Enbrel® continuaron su mejoría desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que aquellos que recibieron placebo no mejoraron la enfermedad.

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, 60 pacientes con oligoartritis extendida (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.

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 evaluar los efectos de la discontinuación o la reducción de la dosis recomendada de etanercept después de su uso a largo plazo en pacientes con 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.

### ***Artritis psoriásica en Adultos***

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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  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) similar a espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión de calificación  $\geq 2$  cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINES (86%), los DMARDs (80%) y los corticosteroides (24%). Los pacientes actualmente en tratamiento con metotrexato (estables durante  $\geq 2$  meses) pudieron continuar a una dosis estable de  $\leq 25$  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

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

a: 25 mg de Enbrel<sup>®</sup> SC dos veces a la semana

b: p<0.001, Enbrel<sup>®</sup> vs placebo

c: p<0.01, Enbrel<sup>®</sup> vs placebo

Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel<sup>®</sup>, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> en comparación con el grupo placebo (73% frente al 47%, respectivamente, p ≤ 0,001). El efecto de Enbrel<sup>®</sup> 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) <sup>a</sup>

SE=error estándar

a: p=0.0001

El tratamiento con Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> con placebo. Un total de 401 pacientes fueron enrolados, de los cuales 203 fueron tratados con Enbrel<sup>®</sup>. 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  $\geq 30$  para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de EVA  $\geq 30$  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 DMARDs, 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<sup>®</sup> (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  $\geq 20\%$  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<sup>®</sup> resultó en mejorías significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las 2 semanas después del inicio del tratamiento.

<b>RESPUESTAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO</b>		
	<b>Porcentaje de pacientes</b>	
	<b>Placebo n=139</b>	<b>Enbrel<sup>®</sup> n=138</b>
<b>Respuesta a la Espondilitis Anquilosante</b>		
<b>ASAS 20</b>		
2 semanas	22	46 <sup>a</sup>
3 meses	27	60 <sup>a</sup>
6 meses	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 semanas	7	24 <sup>a</sup>
3 meses	13	45 <sup>a</sup>
6 meses	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semanas	2	12 <sup>b</sup>
3 meses	7	29 <sup>b</sup>
6 meses	5	28 <sup>b</sup>

a: p<0.001, Enbrel<sup>®</sup> vs. placebo

b: p=0.002, Enbrel<sup>®</sup> vs. placebo

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg), administrado una vez a la semana frente a Enbrel<sup>®</sup> 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***

La eficacia del Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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**

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

\*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 (Consortio 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.

### ***Adultos con psoriasis en placas***

Se evaluó la seguridad y eficacia de Enbrel® en tres estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placa. La variable principal de eficacia en los tres estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzó un PASI 75 (es decir, por lo menos una mejoría del 75% en el resultado del Índice de Área y Severidad de la Psoriasis [PASI – Psoriasis Area and Severity Index] desde el valor basal) a las 12 semanas.

El Estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes  $\geq 18$  años con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable y  $\geq 10\%$  del área de superficie corporal afectada. Se distribuyeron en forma aleatoria 112 pacientes para recibir dosis de 25 mg de Enbrel® (n=57) o placebo (n=55) dos veces por semana durante 24 semanas.

El Estudio 2 evaluó a 652 pacientes con psoriasis en placa crónica empleando los mismos criterios de inclusión que el Estudio 1, con el agregado de un índice mínimo de área y severidad de la psoriasis (PASI) de 10 en el momento de la selección. Enbrel® se administró en dosis de 25 mg una vez por semana, 25 mg dos veces por 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® mencionadas. Luego 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel® (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activo continuaron con la misma dosis a la que habían sido originalmente asignados en forma aleatoria 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.

## RESPUESTAS DE PACIENTES CON PSORIASIS EN ESTUDIOS 2 Y 3

Respuesta	-----Estudio 2-----					-----Estudio 3-----		
	-----Enbrel®-----					-----Enbrel®-----		
	Placebo n=166 Sem 12	25mg BIW n=162 Sem 12	25mg BIW n=162 Sem 24 <sup>a</sup>	50mg BIW n=164 Sem 12	50mg BIW n=164 Sem 24 <sup>a</sup>	Placebo n=193 Sem 12	25mg BIW n=196 Sem 12	50mg BIW n=196 Sem 12
PASI 50,%	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75,%	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA <sup>b</sup> , claro o casi claro, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

\*  $p \leq 0.0001$  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.

Se observaron respuestas significativas entre los pacientes con psoriasis en placa que recibieron Enbrel® en relación al grupo de placebo en el momento de la primera visita (Semana 2) manteniéndose durante las 24 semanas de tratamiento.

El Estudio 2 también tuvo un periodo libre de droga durante el cual se suspendió el tratamiento a los pacientes que alcanzaron una mejoría PASI de por lo menos el 50% en la semana 24. Se mantuvo observación de los pacientes durante este periodo por la aparición de rebote (PASI  $\geq 150\%$  del basal) y el lapso hasta una recaída (definida como una pérdida de por lo menos la mitad de la mejoría lograda entre la visita basal y la semana 24). Durante el periodo de supresión del tratamiento, los síntomas de la psoriasis retornaron en forma gradual con un tiempo promedio hasta la recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observaron brotes de rebote ni eventos adversos serios relacionados con la psoriasis. Se obtuvieron algunos indicios como para avalar un beneficio de la reanudación del tratamiento con Enbrel® en pacientes que respondieron inicialmente al mismo.

En el Estudio 3, la mayoría de los pacientes (77%) que inicialmente fueron aleatorizados a 50 mg dos veces por semana reduciéndoseles la dosis de Enbrel® a 25 mg dos veces por semana en la semana 12, mantuvieron su respuesta PASI 75 durante las 36 semanas. En los pacientes que recibieron 25 mg dos veces por semana durante todo el estudio, la respuesta PASI 75 continuó 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 placas***

La eficacia de Enbrel<sup>®</sup> 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  $\geq 3$  sPGA, compromiso de  $\geq 10\%$  de la BSA, y PASI  $\geq 12$ ). 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 0.8 mg/kg una vez a la semana (N= 106)	Placebo (N= 105)
PASI 75, n (%)	60(57%) <sup>a</sup>	12(11%)
PASI 50, n (%)	79(75%) <sup>a</sup>	24(23%)
sPGA “claro” o “mínimo,” n (%)	56(53%) <sup>a</sup>	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<sup>®</sup> 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 re aleatorizados a placebo experimentaron recurrencia de la enfermedad (pérdida de la respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes aleatorizados nuevamente a Enbrel<sup>®</sup>. Con terapia continua, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y efectividad a largo plazo de Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, la concentración sérica, máxima promedio, observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66$  µg/mL y el área bajo la curva fue  $235 \pm 96,6$  µg.h/mL. La proporcionalidad de la dosis no ha sido evaluada formalmente, pero no hay saturación aparente del clearance a través del rango de dosificación.

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

Después de la dosificación continua de pacientes con artritis reumatoide (n = 25) con Enbrel<sup>®</sup> 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 µg/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<sup>®</sup> es eliminado lentamente del cuerpo. La vida media de eliminación es larga, aproximadamente 80 horas.

El clearance es aproximadamente  $175 \pm 116$  mL/hora, en pacientes con artritis reumatoide y  $131 \pm 81$  mL/hora en voluntarios sanos.

La radioactividad es eliminada en la orina después de la administración de Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> radioetiquetado a pacientes y voluntarios, no se observó concentraciones de Enbrel<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Estos no son factibles porque los animales pueden desarrollar anticuerpos a Enbrel<sup>®</sup>, 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 dihidratado, fosfato de sodio monobásico dihidratado 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 la jeringa prellenada en su estuche con el fin de protegerla de la luz.

1 mes almacenado a no más de 25°C

### ***6.5 Naturaleza y contenido del envase***

Jeringa de vidrio transparente tipo I 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 jeringas prellenadas de uso único de etanercept 25 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: CDSv46.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

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

## **INSTRUCCIONES PARA LOS PACIENTES PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL**

### **SOLUCIÓN EN JERINGA PRELLENADA**

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel®. Por favor lea las instrucciones cuidadosamente y sígalas paso a paso. Usted será instruido por su doctor o su asistente en las técnicas de la autoinyección o en cómo administrar una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que usted esté seguro de que entendió cómo preparar y poner una inyección.

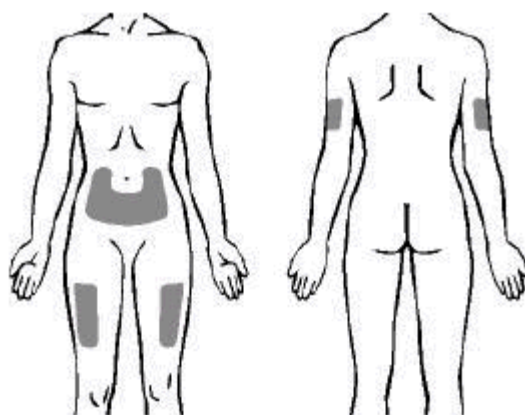
Esta inyección no debiera ser mezclada con otros medicamentos.

#### **Paso 1: Poniéndose a punto para la inyección**

1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. Retire del refrigerador el estuche que contiene las jeringas prellenadas y ubíquelas en una superficie de trabajo lisa. Remueva una jeringa prellenada y una toallita con alcohol y ubíquelas en la superficie de trabajo. No agite la jeringa prellenada de Enbrel®. Devuelva al refrigerador el estuche que contenga cualquier remanente de jeringas prellenadas (2° a 8°C). Si usted tiene cualquier consulta sobre el almacenamiento, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico para mayores instrucciones.
3. Chequee la fecha de expira en la jeringa prellenada. Si la fecha de expira ha pasado, no use la jeringa prellenada y contacte a su farmacéutico para asistencia.
4. Espere 15 a 30 minutos para permitir que Enbrel® alcance temperatura ambiente. No remueva la cubierta de la jeringa mientras permite que alcance temperatura ambiente. No caliente Enbrel® de ninguna otra forma (por ejemplo, no calentar en microonda o con agua caliente).
5. Reúna los suministros adicionales que necesitará para la inyección. Estos incluyen una toallita embebida en alcohol y algodón o gasa.
6. Lave sus manos con jabón y agua caliente.
7. Asegúrese que la solución en la jeringa prellenada esté transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel®. No utilice la solución si esta descolorida, turbia, o si contiene partículas diferentes a las mencionadas anteriormente. Si le preocupa el aspecto de la solución póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

#### **Paso 2: Eligiendo el sitio de Inyección**

1. Los tres sitios de inyección recomendados para usar Enbrel® Jeringa prellenada incluyen: (1) Frente del muslo medio (2) el abdomen; excepto los 5 cm alrededor del ombligo; y (3) Área posterior superior de los brazos. Si se inyecta a usted mismo, no debe usar el área externa de los brazos.



**FRENTE**

**ESPALDA**

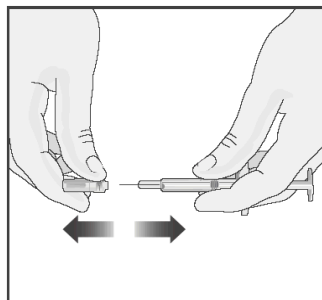
2. Un sitio diferente debiera ser usado para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debiera ser aplicada al menos 3 cm del sitio anterior. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, endurecida o con hematomas. Evitar áreas con escaras o estrías.
3. Si usted o el niño tiene psoriasis, usted debiera tratar de no inyectar directamente en ninguna zona de la piel engrosada, levantada, roja o escamosa. (Lesiones de la piel con psoriasis).

### **Paso 3: Inyectando la Solución de Enbrel®**

1. Limpie el lugar donde se inyectará el Enbrel® con una toallita embebida en alcohol de forma circular. NO toque el área antes de colocar la inyección.
2. Tome la jeringa prellenada de su superficie de trabajo lisa. Sostenga la jeringa prellenada con una mano y tire la cubierta de la aguja hacia fuera (Ver diagrama 2). Tenga cuidado de no doblar o torcer la cubierta cuando la saca para evitar dañar la aguja.

Cuando usted remueva la cubierta de la aguja, podría haber una gota de líquido en la punta de la aguja; esto es normal. No toque la aguja ni permita que toque cualquier superficie. No toque o golpee el émbolo. Hacerlo podría causar la filtración del líquido.

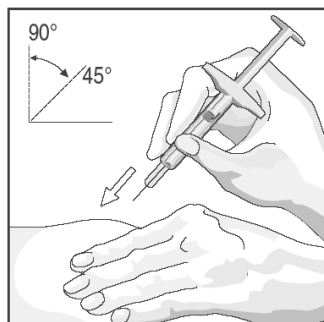
Diagrama 2



3. Limpie el sitio donde Enbrel® va a ser inyectado con una toallita embebida en alcohol, usando movimientos circulares. No toque esta área nuevamente antes de aplicar la inyección.
4. Con un movimiento rápido y corto, presione la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y

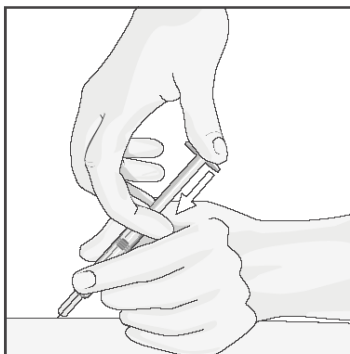
90°. Con la experiencia, encontrará el ángulo más cómodo para usted (ver Diagrama 3). Tenga cuidado de no introducir la aguja muy lentamente o con mucha fuerza.

Diagrama 3



5. Después que la aguja esté insertada, saque de la piel la mano. Con su mano libre, sostenga la jeringa cerca de la base para estabilizarla. Luego, empuje lentamente el émbolo para inyectar la solución (ver diagrama 4).

Diagrama 4



6. Cuando la jeringa esté vacía, saque la aguja de la piel, teniendo cuidado de hacerlo en el mismo ángulo como fue insertada. Puede haber un pequeño sangramiento en el sitio de inyección. Usted puede presionar con un algodón o gasa sobre el sitio de la inyección por 10 segundos. No frote el sitio de la inyección. Si fuera necesario, usted puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje.

#### **Paso 4: Disposición de los suministros**

La jeringa prellenada es para administración de dosis única. La aguja y la jeringa no debieran ser NUNCA reutilizadas. NUNCA vuelva a tapan la jeringa. Disponga de la aguja y la jeringa de acuerdo a las instrucciones de su doctor, enfermera o farmacéutico.

**Si usted tiene cualquier consulta, por favor converse con su doctor, enfermera o farmacéutico quienes están familiarizados con el uso de Enbrel®**

