ENBREL
ETANERCEPT
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada Industria Irlandesa
Exclusivamente para uso subcutáneo

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

FÓRMULA
Cada autoinyector contiene 1 jeringa prellenada de 50 mg que contiene: Etanercept 50 mg, sacarosa, cloruro de sodio, clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio dibásico dihidratado, Fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua para inyección.

El etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral humano p75 Fc, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa (FNT-α).
Clasificación ATC: L04AB01.

INDICACIONES
Artritis reumatoidea
Enbrel, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa moderada a severa en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.
Enbrel puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.
Enbrel también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea progresiva, activa y severa en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.
Enbrel, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil
Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoideo positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.
Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.
Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica
Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Enbrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa severa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placa

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Psoriasis pediátrica en placa

Tratamiento de psoriasis en placa crónica severa en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El factor de necrosis tumoral (FNT) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoidea. También se han encontrado niveles elevados de FNT en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En psoriasis en placas, la infiltración por células inflamatorias incluyendo las células T conduce al incremento de los niveles de FNT en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no involucrada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del FNT a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del FNT. El FNT y la linfotoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (rFNT) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos receptores de FNT existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los receptores del FNT solubles regulan la actividad biológica del FNT.

El FNT y la linfotoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los receptores del FNT de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept, poseen mayor afinidad por el FNT que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del FNT a sus receptores celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico la dota de una vida media sérica más larga.

Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placa, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el FNT. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del FNT a los receptores del FNT de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el FNT provocando que el FNT sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el FNT.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta los datos de cuatro estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea, un estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, un estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, dos estudios en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, cuatro estudios en pacientes adultos con psoriasis en placa, tres estudios en artritis idiopática juvenil y un estudio en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Pacientes adultos con artritis reumatoidea

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa que no habían respondido al tratamiento con por lo menos uno pero no más de cuatro antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de Enbrel o placebo dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado se expresaron en porcentajes de mejoría de la artritis reumatoidea empleando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Las respuestas ACR 20 y 50 fueron superiores en los 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 los 3 y 6 meses respectivamente; $p<0,01$ Enbrel vs. placebo en todas las visitas de evaluación de las respuestas ACR 20 y ACR 50).

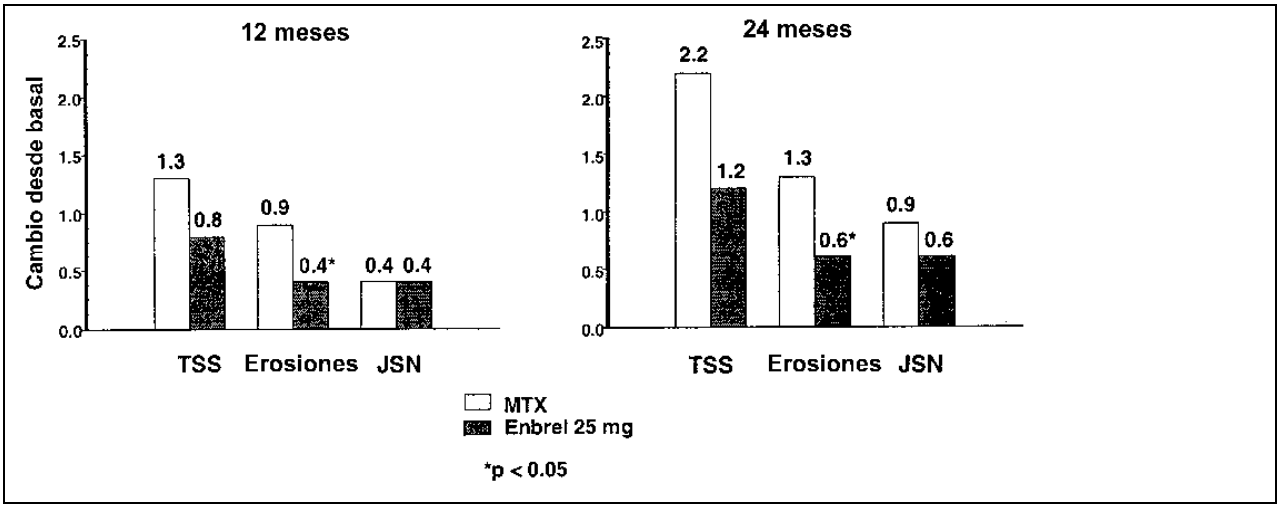
Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 a los 3 y 6 meses en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo de placebo. Los pacientes tratados con Enbrel en general presentaron respuestas clínicas entre 1 y 2 semanas de iniciado el tratamiento y casi todas se produjeron alrededor de los 3 meses. Se observó una relación dosis-respuesta; los resultados con dosis de 10 mg se ubicaron entre los del placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel demostró ser significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios del ACR así como otras evaluaciones de la actividad de la artritis reumatoidea no incluidas en los criterios de respuesta ACR, tales como rigidez matinal. Se realizó un Cuestionario para la Evaluación de la Salud (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) cada 3 meses durante el estudio, que incluía las subescalas de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y estado de salud asociado con la artritis. Se observaron mejorías en todas las subescalas del HAQ en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses, en comparación con los controles.

En general, los síntomas de la artritis reaparecieron al mes de suspender la administración de Enbrel. De acuerdo con los resultados de los estudios abiertos, la reanudación del tratamiento con Enbrel después de una interrupción de hasta 24 meses produjo el mismo grado de respuesta que en los pacientes tratados con Enbrel sin interrupción del tratamiento. Se observaron respuestas continuas duraderas de hasta 10 años en estudios abiertos de extensión del tratamiento al administrarse Enbrel sin interrupción.

Se comparó la eficacia de Enbrel con metotrexato en un tercer estudio aleatorio, controlado con activo, con evaluaciones radiológicas ciegas como una variable principal en 632 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa (<3 años de duración) vírgenes de tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de Enbrel dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se ajustaron desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del estudio, continuándose hasta 24 meses. La mejoría clínica, que incluía comienzo de la acción dentro de las 2 semanas con Enbrel 25 mg, fue similar a la observada en los estudios anteriores, manteniéndose hasta los 24 meses. En la evaluación basal los pacientes presentaban un grado moderado de discapacidad, con puntajes promedios en el HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo mejorías sustanciales a los 12 meses, alrededor del 44% de los pacientes alcanzó un puntaje normal en el HAQ (menos de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio.

En este estudio se evaluó mediante radiografías el daño estructural en las articulaciones y se expresó como variación en el índice total de Sharp (TSS – *Total Sharp Score*) y sus componentes, índice de erosión e índice de estrechamiento del espacio articular (JSN – *Joint Space Narrowing*). Se obtuvieron radiografías de manos/muñecas y pies en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de 10 mg de Enbrel demostró tener menor efecto sobre el daño estructural que la dosis de 25 mg. Enbrel 25 mg fue significativamente superior al metotrexato en los resultados de la erosión a los 12 y 24 meses. Las diferencias en los índices de TSS y JSN no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. La figura a continuación presenta los resultados.

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



En otro estudio controlado con comparador activo doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta menos satisfactoria al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMEs) distinto de metotrexato.
Los pacientes en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 y mejoras de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores, a las 24 y a las 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, como monoterapia.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ENBREL VS. METOTREXATO VS. ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

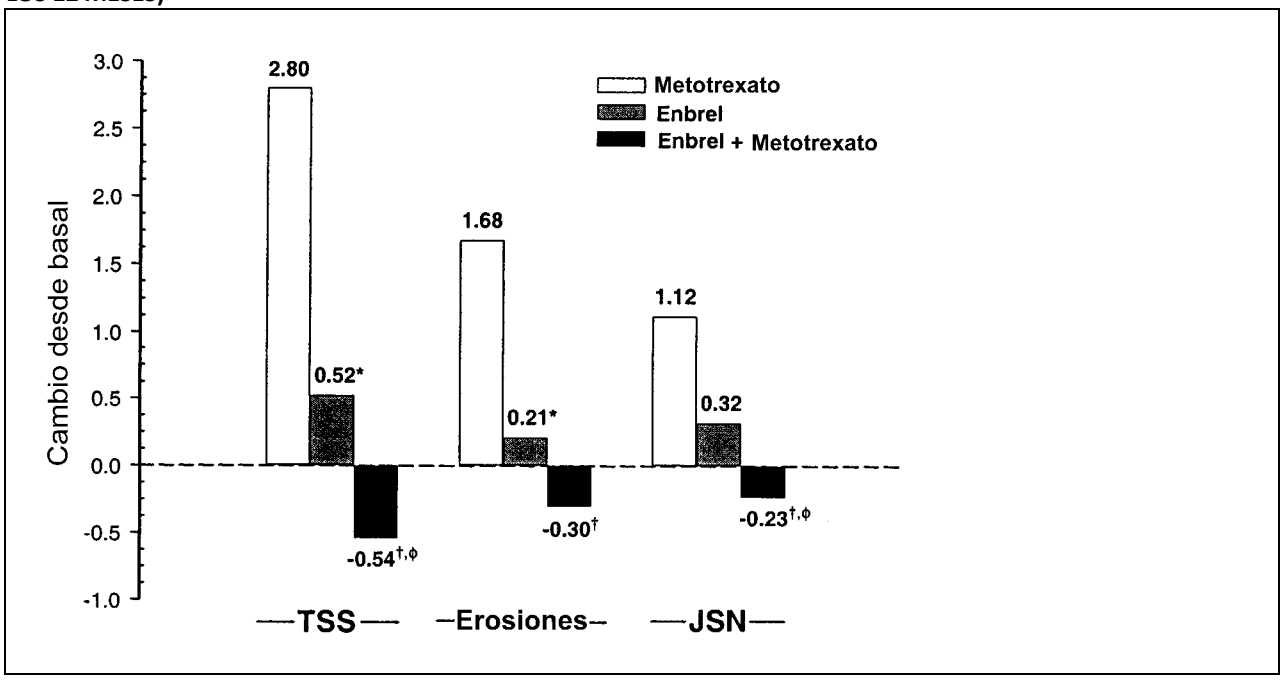
Variable	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotrexato (n = 231)
RESPUESTAS ACR[A]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% [†,Φ]
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% [†,Φ]
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% [†,Φ]
DAS			
Evaluación basal[B]	5,5	5,7	5,5
Puntaje en la semana 52[B]	3,0	3,0	2,3 [†,Φ]
Remisión[C]	14%	18%	37% [†,Φ]
HAQ			
Basal	1,7	1,7	1,8

Semana 52	1,1	1,0	0,8 †,Φ

[A] Los pacientes que no completaron 12 meses en el estudio fueron considerados como pacientes que no respondían al tratamiento.
[B] Valores medios de DAS (escala de actividad de la enfermedad).
[C] Remisión definida como DAS<1,6.
Valores de *p* en comparaciones de pares: † = *p*<0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs. metotrexato y ϕ = *p*<0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs. Enbrel.

La progresión radiológica a los 12 meses fue significativamente inferior en el grupo de Enbrel que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de las dos monoterapias para retardar la progresión radiográfica (ver figura a continuación).

PROGRESIÓN RADIOLÓGICA: COMPARACIÓN DE ENBREL vs. METOTREXATO vs. ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN (RESULTADOS A LOS 12 MESES)



Valores de p en comparaciones de pares: * = p<0,05 para comparaciones de Enbrel vs. metotrexato, † = p<0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs. metotrexato y ϕ = p<0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs. Enbrel.

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con el tratamiento combinado de Enbrel y metotrexato en comparación con la administración de Enbrel y metotrexato en monoterapia. Asimismo, se observaron ventajas significativas con la monoterapia de Enbrel en comparación con la monoterapia de metotrexato después de 24 meses.
En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (variación en TSS≤0,5) a los 24 meses fue superior en el grupo de Enbrel combinado con metotrexato que en los grupos de Enbrel solo y metotrexato solo (62%, 50% y 36% respectivamente; p<0,05). La diferencia entre Enbrel solo y metotrexato solo también fue significativa (p<0,05). El índice de ausencia de progresión, entre los pacientes que completaron 24 meses de tratamiento en el estudio, fue del 78%, 70% y 61%, respectivamente.

Se evaluó la seguridad y eficacia de Enbrel 50 mg (dos inyecciones SC de 25 mg) administrado una vez por semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoidea activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez por semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel dos veces por semana. El perfil de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento con Enbrel fue similar a las 8 semanas en cuanto al efecto sobre los signos y síntomas de la artritis reumatoidea; los resultados de la semana 16 no mostraron comparabilidad (sin inferioridad) entre los dos regímenes. Una inyección única de 50 mg/mL de etanercept resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.

Pacientes adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y presentaban artritis psoriásica activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones hiperestésicas) en por lo menos una de las siguientes formas: (1) compromiso interfalángico distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) anquilosis tipo espondilítica. Los pacientes también presentaban psoriasis en placa con una lesión calificada como objetivo ≥2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados anteriormente con AINES (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes en tratamiento estable con metotrexato durante ≥2 meses podían continuar con una dosis estable ≤25 mg/semana de metotrexato. Se administraron dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de los estudios posológicos en pacientes con artritis reumatoidea) o placebo por vía SC dos veces por semana durante 6 meses. Al finalizar el estudio doble ciego, los pacientes podían ingresar a un estudio abierto de extensión a largo plazo por una duración total de hasta 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 y porcentaje con mejoría en los Criterios de Respuesta en Artritis Psoriásica (PsARC). La siguiente tabla resume los resultados.

RESPUESTA DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

	Porcentaje de pacientes	
Respuesta en Artritis Psoriásica	**Placebo n = 104**	**Enbrel[a] n = 101**
ACR 20		
Mes 3	15	59[b]
Mes 6	13	50[b]
ACR 50		
Mes 3	4	38[b]
Mes 6	4	37[b]
ACR 70		
Mes 3	0	11[b]
Mes 6	1	9[c]
PsARC		
Mes 3	31	72[b]
Mes 6	23	70[b]

[a] 25 mg de Enbrel SC dos veces por semana.
[b] p<0,001, Enbrel vs. placebo.
[c] p<0,01, Enbrel vs. placebo.

Entre los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, se observaron respuestas clínicas en la primera visita (4 semanas) y que se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todas las determinaciones de la actividad de la enfermedad (p<0,001), observándose respuestas similares

con y sin el tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada visita mediante el índice de discapacidad del HAQ. Los resultados del índice de discapacidad demostraron mejorías significativas en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, en relación con los tratados con placebo ($p<0,001$), en todas las visitas de evaluación.
En el estudio en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiológicos. Se obtuvieron radiografías de manos y muñecas en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses. El índice total de Sharp (TSS) modificado a los 12 meses se presenta en la Tabla a continuación. En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (variación en TSS$\leq$0,5) a los 12 meses fue superior en el grupo de Enbrel que en el grupo de placebo (73% vs. 47% respectivamente; $p\leq0,001$). El efecto de Enbrel sobre la progresión radiológica se mantuvo en los pacientes que continuaron en tratamiento durante el segundo año. Se observó retardo del daño articular periférico en los pacientes con compromiso poliarticular simétrico de las articulaciones.

Variación media (ES) anualizada desde el basal en el Índice Total de Sharp

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

ES = error estándar.
[a] p = 0,0001.

El tratamiento con Enbrel produjo una mejoría en la función física durante el período doble ciego y este beneficio se mantuvo durante la exposición más prolongada de hasta 2 años.
No hay suficiente evidencia de la eficacia de Enbrel en pacientes con artropatías psoriásicas en forma de espondilitis anquilosante y artritis mutilante debido al pequeño número de pacientes estudiados.
No se han realizado estudios en pacientes con artritis psoriásica con el régimen de 50 mg una vez por semana. La evidencia de la eficacia del régimen posológico una vez por semana en esta población de pacientes se basa en los resultados del estudio en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante
Se evaluó la eficacia de Enbrel en la espondilitis anquilosante en tres estudios doble ciego y aleatorizados en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel dos veces por semana con placebo. Se incorporó un total de 401 pacientes, de los cuales 203 recibieron Enbrel. El más amplio de estos estudios (n = 277) incluyó a pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años y con espondilitis anquilosante activa definida como valores de la Escala Visual Analógica (VAS)$\geq$30 en el promedio de la intensidad y duración de la rigidez matinal más valores de VAS$\geq$30 en por lo menos dos de los siguientes tres parámetros: evaluación global por el paciente, promedio de valores de VAS para dorsalgia nocturna y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas en el índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Los pacientes que tomaban ARMES, AINES o corticosteroides podían continuar con dosis estables de estos agentes. No se incluyeron pacientes con anquilosis completa de la columna lumbar en el estudio. Se administraron dosis subcutáneas de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de los estudios posológicos en pacientes con artritis reumatoidea) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.
La variable principal de eficacia (ASAS 20) fue una mejoría $\geq$20% en por lo menos 3 de los 4 parámetros (evaluación global por el paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) de Evaluación de la Espondilitis Anquilosante (ASAS - *Assessment in Ankylosing Spondylitis*) y ausencia de deterioro en los restantes parámetros. Se utilizaron los mismos criterios de 50% o 70% de mejoría para las respuestas ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente.
En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel produjo mejorías significativas en las respuestas ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70 a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

RESPUESTA DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

	Porcentaje de pacientes	
Respuesta en 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, se observaron respuestas clínicas en la primera visita (2 semanas), manteniéndose durante los 6 meses de tratamiento. Se observaron respuestas similares en los pacientes que estaban o no estaban recibiendo tratamiento concomitante en la visita basal.
Se obtuvieron resultados similares en los dos estudios más pequeños en espondilitis anquilosante.
En un cuarto estudio doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la seguridad y la eficacia de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones SC de 25 mg) administrados una vez por semana versus 25 mg de Enbrel administrados dos veces por semana en 356 pacientes con espondilitis anquilosante activa. Se observaron perfiles similares de seguridad y de eficacia entre los regímenes de 50 mg una vez por semana y 25 mg dos veces por semana.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica
Estudio 1
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EsPax-nr) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el estudio se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con EsPax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En el período doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al período doble ciego le siguió un período abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un período de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.
Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

Respuesta de Eficacia en el Estudio de EsPax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables

Repuestas clínicas doble ciego en la	Placebo	Enbrel

semana 12	N = entre 106 y 109*	N = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS remisión parcial	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

* Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables.
** ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis.
*** Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante.
[a] p<0,001, [b] <0,01 y [c] <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo.

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel (n = 95) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105) (p<0,001). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con Enbrel fue de 4,64 para la articulación sacroilíaca (n = 153) y 1,40 para la columna vertebral (n = 154).
Comparado con placebo, Enbrel mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.
Las respuestas clínicas entre los pacientes con EsPax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad**.** En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo con el sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

Estudio 2
Este estudio multicéntrico, abierto, de fase 4 y de 3 períodos evaluó la retirada y el retratamiento de Enbrel en pacientes con EsPax-nr activa que lograron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como puntaje de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (ASDAS) proteína C-reactiva (PCR) inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con EsPax-nr activa (18 a 49 años de edad), definidos como aquellos pacientes que cumplen los criterios de clasificación de la Evaluación de la Espondiloartritis de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS) de espondiloartritis axial (pero que no cumplen los criterios modificados de Nueva York para EA), hallazgos positivos en la resonancia magnética (inflamación activa en la resonancia magnética altamente sugestiva de sacroileítis asociada con EsPax) y/o PCR-hs positiva (definida como proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCR-hs]>3 mg/L), y síntomas activos definidos por un PCR de ASDAS mayor o igual que 2,1 en la visita de selección recibieron Enbrel 50 mg semanales de manera abierta más un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el Período 1. También se requirió que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En la semana 24, 119 (57%) pacientes lograron la enfermedad inactiva y entraron en la fase de retirada de 40 semanas del Período 2, donde los sujetos discontinuaron etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La medida principal de eficacia fue la aparición de un brote (definido como una velocidad de sedimentación globular (VSG) ASDAS mayor o igual a 2,1) dentro de las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes con exacerbación se volvieron a tratar con 50 mg de Enbrel semanalmente durante 12 semanas (período 3).

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

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

La mediana del tiempo hasta el brote tras la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes del Estudio 1 a los que no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote durante las 40 semanas equivalentes que en el Estudio 2 del Período 2 a los sujetos que recibieron tratamiento continuo con etanercept (Estudio 1), p<0,0001.

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

Pacientes adultos con psoriasis en placa
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección INDICACIONES. En la población de estudio, los pacientes que "no han respondido a" se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI<50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta con al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.
No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a severa (que responden a otras terapias sistémicas) en estudios que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas.

En cambio, se evaluó la seguridad y eficacia de Enbrel en cuatro estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo. La variable principal de eficacia en los cuatro 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 ≥18 años con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable y ≥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 período de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel mencionadas. Luego de 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.
El Estudio 3 evaluó a 583 pacientes con los mismos criterios de inclusión que el Estudio 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel o placebo dos veces por semana durante 12 semanas y luego todos recibieron tratamiento abierto con 25 mg de Enbrel dos veces por semana durante otras 24 semanas.

El Estudio 4 evaluó 142 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que los estudios 2 y 3. Los pacientes en este estudio recibieron en la fase abierta una dosis de 50 mg de Enbrel o placebo una vez a la semana, durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del estudio pasaron a una fase abierta en la que recibieron 50 mg de Enbrel una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el Estudio 1 se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta PASI 75 en el grupo tratado con Enbrel (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) (p<0,0001) en la semana 12. A las 24 semanas, el 56% de los pacientes tratados con Enbrel había alcanzado el PASI 75 versus el 5% de los pacientes que recibieron placebo. A continuación, se presentan los resultados más importantes de los estudios 2, 3 y 4:

Respuestas de Pacientes con Psoriasis en los Estudios 2, 3 y 4

	Estudio 2					**Estudio 3**			**Estudio 4**		
		----------Enbrel---------					**--------Enbrel-------**			**-------Enbrel------**	
	Placebo	**25 mg Dos veces/ semana**		**50 mg 2 veces/ semana**		**Placebo**	**25 mg Dos veces/ semana**	**50 mg Dos veces/ semana**	**Placebo**	**50 mg Una vez/ semana**	**50 mg Una vez/ semana**
Respuesta (%)	**n = 166 sem. 12**	**n = 162 sem. 12**	**n = 162 sem. 24[a]**	**n = 164 sem. 12**	**n = 164 sem. 24[a]**	**n = 193 sem. 12**	**n = 196 sem. 12**	**n = 196 sem. 12**	**n = 46 sem. 12**	**n = 96 sem. 12**	**n = 90 sem. 24[a]**
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], claro o casi claro	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p≤0,0001 comparado con placebo.

[a] No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 en los estudios 2 y 4 debido a que el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de Enbrel desde la semana 13 a la semana 24.

[b] Evaluación Global Estática Dermatológica. Claro o casi claro definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

Se observaron respuestas significativas entre los pacientes con psoriasis en placa que recibieron Enbrel en relación con el 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 período libre de medicamento 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 la observación de los pacientes durante este período por la aparición de rebote (PASI ≥150% basal) y 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 período de retirada 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 el Estudio 4, el grupo tratado con Enbrel tuvo una proporción superior de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) (p<0,0001). Para pacientes que recibieron 50 mg una

vez a la semana a lo largo del estudio, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71% alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.
En los estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 semanas) donde se administró Enbrel sin interrupción, se mantuvieron las respuestas clínicas y la seguridad fue similar a la de los estudios a corto plazo.
Un análisis de los datos de los estudios clínicos no reveló ninguna característica basal de la enfermedad que ayudara a los médicos a seleccionar la opción de dosificación más apropiada (intermitente o continua). En consecuencia, la elección de la terapia intermitente o continua deberá basarse según criterio médico y las necesidades individuales del paciente.

Anticuerpos frente a Enbrel
Se detectaron anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con etanercept. Estos anticuerpos eran todos no neutralizantes y generalmente transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.
En los sujetos tratados con dosis aprobadas de etanercept en los estudios clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoidea, el 7,5% de los sujetos con artritis psoriásica, el 2% de los sujetos con espondilitis anquilosante, el 7% de los sujetos con psoriasis, 9,7% de los sujetos con psoriasis pediátrica y el 4,8% de los sujetos con artritis idiopática juvenil.
La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en estudios a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoidea y sujetos con psoriasis.
En un estudio de psoriasis a largo plazo en el que los pacientes recibieron 50 mg dos veces por semana durante 96 semanas, la incidencia de anticuerpos observada en cada punto de evaluación fue de hasta aproximadamente el 9%.

Población pediátrica
Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil (AIJ)
Se evaluó la seguridad y eficacia de etanercept en un estudio dividido en dos partes en 69 niños con artritis idiopática juvenil poliarticular que presentaban distintas formas de comienzo de artritis idiopática juvenil (poliartritis, pauciartritis y de aparición sistémica). Se seleccionaron pacientes de entre 4 y 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de intensidad moderada a severa, refractarios o con intolerancia al metotrexato. Se permitieron dosis estables de un solo antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona ($\leq$0,2 mg/kg/día o 10 mg máximo). En la primera parte del estudio, todos los pacientes recibieron dosis de 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces por semana. En la segunda parte, los pacientes con respuesta clínica al cabo de 90 días fueron asignados al azar para seguir recibiendo etanercept o para recibir placebo durante 4 meses y fueron evaluados para detección de exacerbaciones de la enfermedad. Las respuestas se evaluaron mediante la Definición de Mejoría de la AIJ, definida como una mejoría $\geq$30% en por lo menos 3 de los 6 criterios de evaluación para la AIJ y un deterioro $\geq$30% en no más de 1 de los 6 criterios: recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global por el paciente/padres, evaluación global del médico, evaluación funcional y eritrosedimentación. La exacerbación de la enfermedad se estableció como $\geq$30% de deterioro en 3 de los 6 criterios para la evaluación de la AIJ y $\geq$30% de mejoría en no más de 1 de los 6 criterios y un mínimo de 2 articulaciones activas.
En la primera parte del estudio, 51 (74%) de los 69 pacientes presentaron una respuesta clínica favorable e ingresaron a la segunda parte. En esta segunda fase, 6 (24%) de 25 pacientes que recibían etanercept manifestaron una exacerbación de la enfermedad contra 20 (77%) de 26 pacientes del grupo de placebo (p = 0,007). El tiempo medio hasta la exacerbación, desde el comienzo de la segunda fase, fue $\geq$116 días en los pacientes tratados con etanercept y de 28 días en los pacientes del grupo de placebo. De los pacientes con respuesta clínica a los 90 días que ingresaron a la segunda parte del estudio, algunos del grupo de etanercept continuaron mejorando desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que los pacientes que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo Enbrel durante un período de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones serias no aumentó con la exposición a largo plazo.
La seguridad a largo plazo del tratamiento con Enbrel en monoterapia (n = 103), Enbrel en combinación con metotrexato (n = 294), o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un período de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más seria.
En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un período de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían detenido la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el período de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un período de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el período de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en pacientes que no responden dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento con Enbrel.
Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placa
Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años con psoriasis en placa moderada a severa (según lo definido por un puntaje ≥3 en la sPGA, con ≥10% del área de superficie corporal afectada y PASI ≥12). Los pacientes seleccionados habían recibido fototerapia o tratamiento sistémico o estaban controlados en forma insatisfactoria con tratamiento tópico.

Los pacientes recibieron 0,8 mg/Kg (hasta 50 mg) de Enbrel o placebo una vez por semana durante 12 semanas. En la semana 12, una mayor proporción de pacientes aleatorizados con Enbrel presentó respuestas positivas de eficacia (por ej., PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados con placebo.

Resultados de psoriasis pediátrica en placa a las 12 semanas

	Enbrel 0,8 mg/kg una vez por semana (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "clara" o "mínima", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Abreviatura: sPGA (static Physician Global Assessment) - Evaluación global del estado estático por el médico.
[a] p<0,0001 en comparación con el placebo.

Después del período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron 0,8 mg/Kg (hasta 50 mg) de Enbrel una vez por semana durante otras 24 semanas. Las respuestas observadas durante el período abierto fueron similares a las observadas en el período doble ciego.
Durante un período aleatorizado libre de fármaco, una proporción significativamente mayor de pacientes realeatorizados con placebo presentaron una recaída (pérdida de respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes realeatorizados con Enbrel. Con la continuación del tratamiento, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.
La seguridad y eficacia de Enbrel 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un estudio de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante un período de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con Enbrel fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La absorción del etanercept desde el sitio de la inyección subcutánea es lenta, alcanzando la concentración máxima en aproximadamente 48 horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 µg/mL, y el área bajo la curva (ABC) fue de 235 ± 96,6 µg•h/mL.
Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoidea tratados fueron $C_{máx}$ de 2,4 mg/L frente a 2,6 mg/L, $C_{mín}$ de 1,2 mg/L vs. 1,4 mg/L y el área bajo la curva (ABC) parcial de 297 mgh/L vs. 316 mgh/L para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs. 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un estudio abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/mL resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.
En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las ABCs en estado de estacionario de etanercept fueron de 466 µg•h/mL y 474 µg•h/mL, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

Para describir la curva concentración - tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 L, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 L.

Eliminación

La eliminación de etanercept del organismo es lenta. La vida media de eliminación es de aproximadamente 70 horas. El clearance en pacientes con artritis reumatoidea es de aproximadamente 0,066 L/h, algo inferior al valor de 0,11 L/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y psoriasis en placa es similar.
Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad
La proporcionalidad de la dosis no ha sido formalmente evaluada, pero no hay saturación aparente del clearance a lo largo del rango de dosis.

Poblaciones Especiales
Pacientes con disfunción renal
Si bien se detecta eliminación de radioactividad en la orina después de la administración de etanercept radiomarcado a pacientes y voluntarios, no se detectó aumento de las concentraciones de etanercept en pacientes con insuficiencia renal aguda. La presencia de disfunción renal no requiere ajustes posológicos.

Pacientes con disfunción hepática
En pacientes con insuficiencia hepática aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia hepática no requiere un cambio en la dosificación.

Pacientes de edad avanzada
El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El clearance y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.

Población pediátrica
Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil
En un estudio con Enbrel en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular se administró a 69 pacientes (de edades entre 4 y 17 años), 0,4 mg de Enbrel/kg dos veces a la semana durante 3 meses. Los perfiles de concentraciones séricas fueron similares a los encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoidea. Los niños de menor edad (4 años de edad) presentaron una reducción en el clearance (el clearance aumentó cuando se normalizó por el peso) comparado con los niños de mayor edad (12 años de edad) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años de edad) tendrán niveles séricos cercanos a los observados en adultos, los niños menores tendrán niveles apreciablemente más bajos.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placa
Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placa (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado de equilibrio fue de 1,6 a 2,1 mcg/mL a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placa fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana). Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placa tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

Datos preclínicos sobre seguridad
En los estudios toxicológicos con Enbrel, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que Enbrel no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con Enbrel.
Enbrel no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (ABC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Artritis reumatoidea
25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.
Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este período de tiempo.

Psoriasis en placa
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un período máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un período máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver Propiedades Farmacodinámicas). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal y hepática
No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enbrel en niños menores de 2 años.
No hay datos disponibles.

Artritis idiopática juvenil
La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis)

una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.
No se han llevado a cabo estudios clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños mayores de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Psoriasis pediátrica en placa (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un período máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.
Si está indicada una repetición del tratamiento con Enbrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.
Forma de administración
Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea.
Al final del prospecto se facilitan instrucciones detalladas para la administración (ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a etanercept o a alguno de los componentes de la formulación.
Sepsis o riesgo de sepsis.
Enbrel, etanercept no debe administrarse en pacientes con infecciones activas serias, crónicas o localizadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Infecciones
Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con etanercept, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).
Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de etanercept (ver Reacciones Adversas). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).
Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con etanercept. Debe suspenderse la administración de etanercept si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de etanercept en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis
Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes en tratamiento con etanercept.
Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con etanercept. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o terapias inmunosupresoras actuales. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax,

deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.
No se debe iniciar la terapia con etanercept si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con etanercept, y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia con etanercept debe ser considerado cuidadosamente.
Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con etanercept.

Reactivación de la hepatitis B
Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del FNT, incluyendo etanercept. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con etanercept. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre etanercept a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con terapia antiviral en combinación con antagonistas FNT. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con etanercept e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C
Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con etanercept. Se debe utilizar etanercept con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra
La administración concomitante de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de etanercept. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de etanercept y anakinra (ver Interacciones y Reacciones Adversas).

Tratamiento concomitante con abatacept
En los estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver Interacciones).

Reacciones alérgicas
Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con etanercept debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.
El capuchón del autoinyector contiene látex (goma seca natural), el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuando se manipula o se administra etanercept a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas FNT, incluyendo etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el FNT es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un estudio con 49 pacientes adultos con artritis reumatoidea tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.
Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con etanercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zóster.
La seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el período de postcomercialización (ver Reacciones Adversas).
En las partes controladas de los estudios clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del FNT en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el período de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del FNT.
En el período postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del FNT. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.
Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del FNT. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del FNT para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.
En el período de postcomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del FNT (inicio de la terapia ≤18 años de edad), incluyendo etanercept. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del FNT.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT, incluyendo etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.
Combinando los resultados de estudios clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con etanercept. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben etanercept. En un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este estudio la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron etanercept de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con etanercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver Reacciones Adversas).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con etanercept los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con etanercept deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con etanercept.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept (ver Reacciones Adversas). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado estudios clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los estudios clínicos de otros antagonistas del FNT en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba etanercept a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un estudio clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoidea, la combinación de etanercept y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los estudios de etanercept y metotrexato solos. Están en marcha estudios a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver Propiedades Farmacocinéticas), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use etanercept en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando etanercept. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC *de novo*, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes estudios clínicos en los que se estaba evaluando el uso de etanercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con etanercept.

Hepatitis alcohólica

En un estudio fase 2, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica moderada a grave, etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, etanercept no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un estudio controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con etanercept en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un estudio fase 3 en artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido etanercept en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica
Vacunas
Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con etanercept (ver más arriba el apartado de Vacunas).

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Los pacientes con dietas bajas en sodio pueden ser informados de que este medicamento es esencialmente «libre de sodio».

INTERACCIONES
Tratamiento concomitante con anakinra
Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con etanercept o sólo con anakinra (datos históricos).
Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con etanercept (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas). La combinación etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept
En los estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina
En un estudio clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción
En estudios clínicos, no se han observado interacciones cuando etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).
No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en estudios con metotrexato, digoxina o warfarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con etanercept y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del FNT (n = 164) (*razón de probabilidades* ajustado: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Etanercept sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de etanercept administrada a la madre.

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri y postnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), dolor de cabeza, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con etanercept. Los antagonistas de FNT, como etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).
Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones raras de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas
El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.
Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100**	**Raras ≥1/10000 a <1/1000**	**Muy raras <1/10000**	**No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por *Listeria*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma* (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)	Melanoma maligno (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)*

Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos Gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacción liquenoide	Necrólisis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con etanercept en estudios clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato en el estudio de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos estudios clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los estudios clínicos de aproximadamente

2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept. En los estudios clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con etanercept. En un grupo de 2711 pacientes con psoriasis en placa tratados con etanercept, en estudios doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no melanoma.
En un grupo de 7416 pacientes tratados con etanercept en estudios clínicos en artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.
Durante el período postcomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Reacciones en la zona de inyección
Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los estudios controlados en pacientes con psoriasis en placa, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves
En los estudios clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con etanercept durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospechada), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el estudio controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.
En los estudios clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placa, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los estudios doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).
Durante el uso de etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoidea, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones

activas o crónicas) (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso). El tratamiento con etanercept puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.
Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zóster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de estudios clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Cándida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Autoanticuerpos
En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los estudios para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoidea evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (≥1:40) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti-ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el estudio *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoidea positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica
Durante el período postcomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Enfermedad pulmonar intersticial
En los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el período postcomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra
En los estudios en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1000/mm^3). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones Advertencias y Precauciones especiales de uso e Interacciones).

Enzimas hepáticas aumentadas
En los períodos de doble ciego de los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los períodos de doble ciego de los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune
En los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica
Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil
En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.
Los tipos de infecciones observados en los estudios clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas postoperatorias.
En un estudio realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de estudio (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los estudios con etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoidea, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoidea. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por pacientes-año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por pacientes-año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por pacientes-año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por pacientes-año).
Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en estudios clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placa
En un estudio de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placa, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en estudios anteriores en adultos con psoriasis en placa.

Reportes de reacciones adversas sospechosas
Es importante reportar las reacciones adversas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

SOBREDOSIS
En los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m^2 seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m^2 administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoidea se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN
Conservar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.
Mantener los autoinyectores en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
Después de retirar el autoinyector de la heladera, espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en el autoinyector alcance la temperatura ambiente**.** No calentar de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

PRESENTACIÓN
Cada estuche de Enbrel 50 mg contiene: 4 autoinyectores conteniendo cada autoinyector 1 jeringa prellenada de 50 mg y 8 torundas impregnadas de alcohol, respectivamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Elaborado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle, Dublin, Irlanda.
Establecimiento de llenado y acondicionamento secundario: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.
Procedencia: Bélgica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.001

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano – Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902

Fecha última revisión: _____
LPD: 14/Ago/2023

En Uruguay:
Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – Montevideo.
DT: QF Paula Arcia. En caso de intoxicación, comunicarse con el CIAT Tel 1722. Venta bajo receta profesional

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to piso. Asunción
DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Certificado de Registro Sanitario N° 18234-02-MB
Condición de venta: Bajo Receta
Vía de administración: subcutánea

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel 220418 Asunción. Paraguay.
Para mayor información del producto comunicarse al teléfono: 009 800 441 0268

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN

Enbrel
Etanercept

EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTÁNEO

Introducción
Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar el autoainyector MYCLIC para inyectarse Enbrel. Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. El médico o su enfermera le indicarán cómo debe inyectarse ENBREL. No intente administrar una inyección hasta no estar seguro de haber comprendido cómo utilizar el autoinyector MYCLIC correctamente. Si tiene alguna duda sobre cómo aplicarse la inyección, solicite la ayuda de su médico o enfermera.
Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

Diagrama 1
Autoinyector prellenado MYCLIC

Capuchón blanco de la aguja **Botón verde de activación**

Ventanilla de inspección **Fecha de vencimiento**

Paso 1: Cómo prepararse para la administración de la inyección.

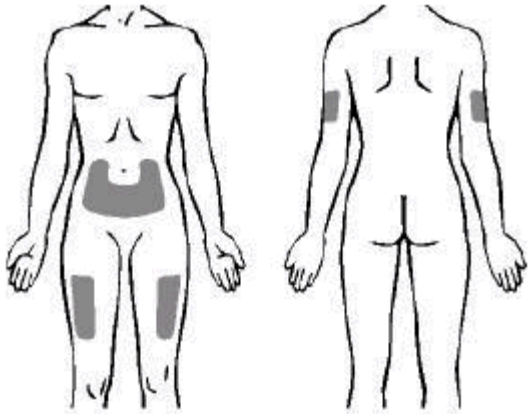
1. Lave sus manos cuidadosamente con agua caliente y jabón.
2. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
3. Reúna los materiales que necesitará para la inyección y colóquelos sobre la superficie elegida:
    a. Un autoinyector prellenado MYCLIC y una gasa embebida en alcohol (retire estos materiales del estuche que contiene los autoinyectores que conserva en la heladera). No agite el autoinyector.
    b. Una torunda de algodón o gasa
4. Compruebe la fecha de vencimiento en el autoinyector. Si ya transcurrió esa fecha, no utilice el autoinyector y póngase en contacto con su médico.
5. Verifique la solución dentro del autoinyector mirando a través de la ventanilla de inspección. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido o marrón pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descriptas. Si tiene alguna duda utilice otro autoinyector y consulte con su médico.
6. **Sin retirar el capuchón blanco de la aguja, espere aproximadamente 15-30 minutos** para que la solución de ENBREL en el autoinyector tome temperatura ambiente. No entibie la solución en ninguna otra forma. **Siempre deje el autoinyector fuera de la vista y alcance de los niños**.

Mientras espera que la solución dentro del autoinyector alcance temperatura ambiente, lea el siguiente Paso 2 y seleccione un sitio para la aplicación de la inyección.

Paso 2: Cómo seleccionar el sitio de la inyección **(ver Diagrama 2)**

1. Los tres sitios recomendados para la aplicación de la inyección de Enbrel con la jeringa prellenada son: (1) la parte central y delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto la zona de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) la parte superior externa del brazo. Si se va a aplicar la inyección usted mismo, no utilice la parte superior externa del brazo.

Diagrama 2



Delantera Espalda

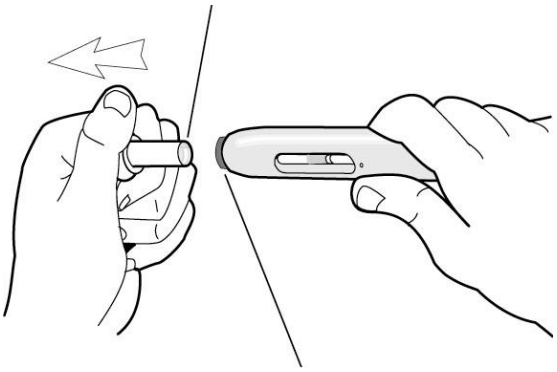
2. Cada nueva inyección debe aplicarse a una distancia de por lo menos 3 cm de la inyección anterior. No se aplique la inyección en zonas doloridas, con moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías. (Puede resultarle conveniente anotar los lugares en donde se aplicó las inyecciones anteriores).
3. Si usted tiene psoriasis, debe tratar de no aplicar la inyección directamente en manchas enrojecidas, con costras o con escamas.

Paso 3: Cómo inyectar la solución de ENBREL

1. Espere aproximadamente 15-30 minutos para que la solución en el autoinyector alcance temperatura ambiente, lávese las manos con agua y jabón.
2. Limpie el sitio donde se va a aplicar la inyección con la gasa impregnada de alcohol, efectuando movimientos circulares y déjelo secar. No vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.
3. Cuando la zona de la piel se haya secado, tome el autoinyector y retire el capuchón blanco de la aguja extrayéndolo con firmeza de un tirón (ver Diagrama 3). Para evitar dañar la aguja dentro del autoinyector, no doble el capuchón blanco de la aguja mientras lo extrae y no lo vuelva a colocar una vez que lo haya retirado. Después de retirar el capuchón de la aguja, verá un protector violeta de seguridad de la aguja apenas sobresaliendo del extremo del autoinyector. La aguja permanecerá protegida dentro del autoinyector hasta que se active. No utilice el autoinyector si se cae sin la tapa de la aguja.

Diagrama 3

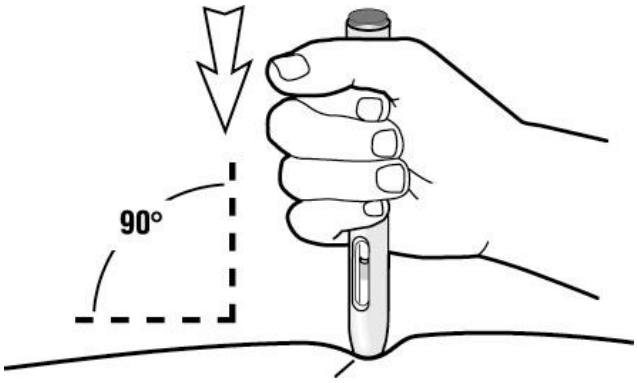
Capuchón blanco de la aguja



Protector violeta de seguridad de la aguja

4. La inyección puede resultar más fácil y cómoda pellizcando ligeramente la piel que rodea el sitio de la inyección con los dedos pulgar e índice de la mano libre.
5. Mantenga el autoinyector en ángulo recto (90°) al sitio de la inyección. **Presione el extremo abierto del autoinyector firmemente contra la piel**, de forma que el protector de seguridad de la aguja se introduzca por completo dentro del autoinyector. Se observará un leve hundimiento de la piel (ver Diagrama 4). El autoinyector solo puede activarse cuando el revestimiento de la aguja está introducido por completo dentro del autoinyector.

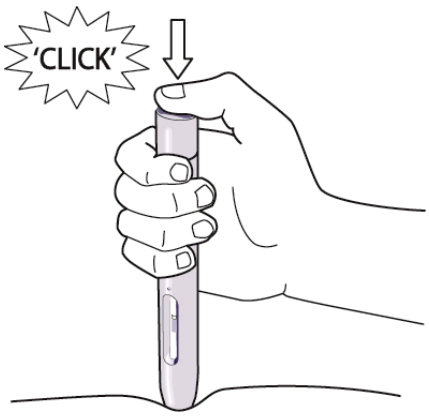
Diagrama 4



El protector de seguridad de la aguja desaparece dentro del autoinyector

6. Mientras empuja el autoinyector **firmemente** contra la piel para asegurarse que la protección 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 de arriba del autoinyector para comenzar la administración de la inyección (ver Diagrama 5). Al presionar el centro del botón, oirá un clic. **Continúe empujando el autoinyector firmemente contra la piel hasta oír un segundo clic**, o hasta que hayan pasado 10 segundos del primer clic (el que se produzca 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 escuchar el segundo 'clic' (o, si no oye un segundo 'clic', después de 10 segundos), su inyección habrá finalizado (ver Diagrama 6). Ahora puede levantar el autoinyector de la piel (ver Diagrama 7). A medida que levanta el autoinyector, el protector violeta de seguridad de la aguja se desplazará automáticamente para cubrir la aguja.

Diagrama 6

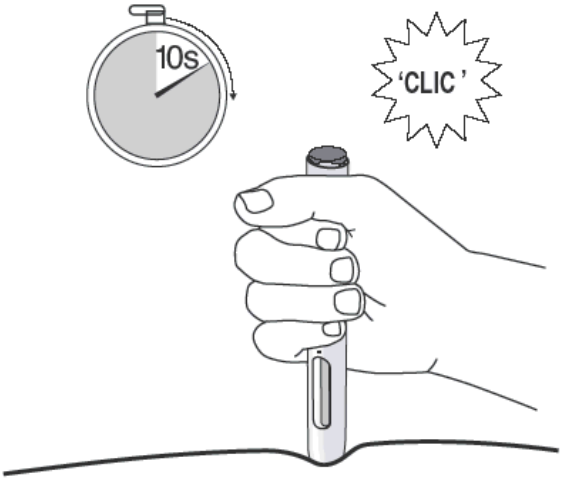
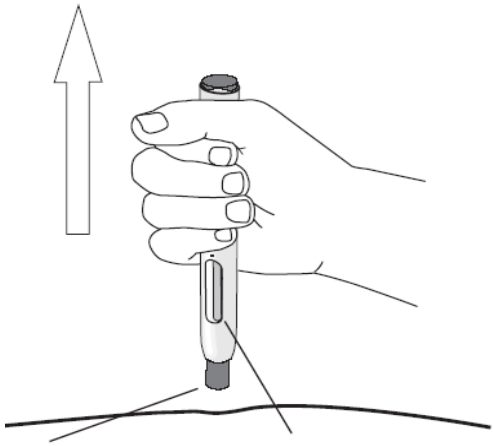


Diagrama 7



El protector violeta de seguridad de la aguja se desplaza para cubrir la aguja

La ventanilla de inspección se habrá tornado violeta

8. La ventanilla de inspección debe estar ahora completamente de color violeta, lo cual confirma que la dosis se ha inyectado correctamente. Si la ventanilla no está completamente violeta, consulte a su enfermera o farmacéutico por ayuda, ya que el autoinyector pudo no haber inyectado completamente la solución de ENBREL. No trate de utilizar nuevamente el autoinyector y no trate de utilizar otro autoinyector sin el consentimiento de su enfermera/o.

Diagrama 8

La ventana de inspección se habrá puesto violeta

9. Si observara un poco de sangre en el sitio de la inyección, mantenga presionada una bolita de algodón o una gasa durante 10 segundos sobre el sitio. No frote el sitio de la inyección.

Paso 4: Cómo eliminar el autoinyector MYCLIC utilizado

1. El autoinyector debe utilizarse una sola vez – nunca vuelva a utilizarlo. Descarte el autoinyector utilizado según las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico. No intente volver a colocar la tapa en el autoinyector.

Si tiene alguna duda, consulte a un médico, enfermera o farmacéutico familiarizados con ENBREL.

C O N S U L T E T O D A S S U S D U D A S A S U M É D I C O

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.001
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902

Fecha última revisión: _____
LPD: 14/Ago/2023

En Uruguay:
Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – Montevideo.
DT: QF Paula Arcia. En caso de intoxicación, comunicarse con el CIAT Tel 1722. Venta bajo receta profesional

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to piso. Asunción
DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Certificado de Registro Sanitario N° 18234-02-MB
Condición de venta: Bajo Receta
Vía de administración: subcutánea

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel 220418 Asunción. Paraguay.
Para mayor información del producto comunicarse al teléfono: 009 800 441 0268