



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ENBREL® 25 mg

Medicamento Biotecnológico Innovador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de un solo uso contiene 25 mg de etanercept (ingrediente activo).

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral (TNFR), obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (OHC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

ENBREL® en combinación con metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave 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 reumatoide progresiva, activa y grave 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 reumatoide 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 grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada 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 (PCR) y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave 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 sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

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

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con ENBREL[®] debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática

juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas.

ENBREL[®] se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

Posología

Artritis Reumatoide

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 sección 5.1).

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 periodo.

Psoriasis en Placas

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 periodo 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 periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si el retratamiento con ENBREL[®] está indicado, 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 a 64 años.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ENBREL[®] en niños menores de 2 años.

No se dispone de datos.

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 a 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 ensayos 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 a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

En general, ENBREL® no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (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 periodo 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 de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, ENBREL® no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Método de administración

ENBREL® es administrado mediante una inyección subcutánea. El polvo para solución inyectable de ENBREL® ha de ser reconstituido con 1 mL de disolvente antes de su uso (ver sección 6.6).

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de ENBREL® reconstituido se proporcionan en el prospecto, sección 7, “Instrucciones para la preparación y administración de la inyección de ENBREL®”.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al etanercept o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados (o indicados) en la historia clínica del paciente.

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con ENBREL[®], teniendo en cuenta que la media de la vida media 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 ENBREL[®] (ver sección 4.8). 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 ENBREL[®]. Debe suspenderse la administración de ENBREL[®] si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de ENBREL[®] en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de ENBREL[®] 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 ENBREL[®].

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con ENBREL[®]. 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 actuales terapias inmunosupresoras. 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 ENBREL[®] si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con ENBREL[®], y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance beneficio/riesgo de la terapia con ENBREL[®] 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 ENBREL®.

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 TNF, incluyendo ENBREL®. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que presentaron anticuerpos antiHBc positivos y HBsAg negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con ENBREL®. 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 ENBREL® 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 antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con ENBREL® 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 ENBREL®. Se debe utilizar ENBREL® con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de ENBREL® y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de ENBREL®. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de ENBREL® y anakinra (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® 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 sección 4.5).

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de ENBREL®. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria; se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con ENBREL® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo ENBREL[®], afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con ENBREL[®], 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 ENBREL[®] y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela zóster.

La seguridad y eficacia de ENBREL[®] 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 periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide 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 malignas hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo ENBREL[®]. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. De manera muy infrecuente, se han notificado casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con ENBREL®. 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 ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de CPNM en los pacientes que recibieron ENBREL® en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con ENBREL®. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben ENBREL®. En un ensayo 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 ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron ENBREL® 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 ENBREL®, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con ENBREL® puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con ENBREL® 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 ENBREL® 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 ENBREL® 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 ENBREL®.

Trastornos neurológicos

En raras ocasiones, ha habido informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con ENBREL® (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con ENBREL® en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la

actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba ENBREL[®] 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 beneficio/riesgo, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use ENBREL[®] en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando ENBREL[®]. 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. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de ENBREL[®] en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con ENBREL[®].

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con ENBREL[®] en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una mediana de duración de 25 meses, no se ha demostrado que

ENBREL® 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 ENBREL® que en pacientes del grupo de control. No se recomienda ENBREL® 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 ENBREL®, necesiéndose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, 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 recibieron ENBREL® 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 con las guías de vacunación previstas, antes de iniciar el tratamiento con ENBREL® (ver más arriba el apartado de Vacunas).

4.5 Interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción

Tratamiento concurrente con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con ENBREL® y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con ENBREL® o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo 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 ENBREL® y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con ENBREL® (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación ENBREL® y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso (ver sección 4.4).

Tratamiento concurrente con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió ENBREL[®], 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 ENBREL[®] 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 ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando ENBREL[®] se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

4.6 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 ENBREL[®] 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 TNF (n = 164) (relación de probabilidades ajustada: 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 (relación de probabilidades [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. ENBREL[®] 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 ENBREL® 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 vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de ENBREL® administrada a la madre.

Lactancia

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna humana tras la administración subcutánea. En ratas en periodo de lactancia, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna humana, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ENBREL®, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

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

4.8 Efectos indeseables

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 superior, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con ENBREL®. Los antagonistas de TNF, como ENBREL®, 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 ENBREL®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de ENBREL®, 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 ENBREL®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. Se han reportado raros casos 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 ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infecciones (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 invasivas por hongos, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones virales e infección por <i>Legionella</i>)*		Reactivación de hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias, benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Cánceres de piel no melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), 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 inmune		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones anafilácticas/alérgicas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o		

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad intersticial pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		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 Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluida la vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides	Necrólisis epidérmica tóxica	

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, hematomas, eritema, picazón, dolor e 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 malignas de distintos tipos en 4114 pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL® en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con ENBREL® en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias malignas en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica, tratados con ENBREL®. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias malignas en pacientes tratados con ENBREL®. En un grupo de 2711 pacientes con psoriasis en placas tratados con ENBREL®, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias malignas y 43 cánceres de piel no melanoma.

En un grupo de 7416 pacientes tratados con ENBREL® en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo poscomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias malignas (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con ENBREL® 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 ENBREL®, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas, y 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 ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con ENBREL® 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 ensayos 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 reumatoide tratados con ENBREL® durante un periodo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha),

gastroenteritis, hepatitis B, herpes zóster, 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 ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con ENBREL® en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con ENBREL® 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 ENBREL® con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con ENBREL® y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con ENBREL® incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, choque séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de ENBREL® 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 ENBREL® en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con ENBREL® puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con ENBREL®, 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 ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron ENBREL®. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, 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 *Candida*, *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 sección 4.4).

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados por anticuerpos antinucleares (ANA, por sus siglas en inglés), el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con ENBREL® (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos antiADN de doble cadena fue también superior por

radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con ENBREL® frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con ENBREL® frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con ENBREL® 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 ENBREL® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide 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 periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos 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 ensayos 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 periodo poscomercialización, 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 ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con ENBREL® y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo ENBREL®, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1000/mm³). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos 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 periodos de doble ciego de los ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, choque séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas postoperatorias.

En un ensayo 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 ENBREL[®] durante 3 meses de ensayo (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 ensayos con ENBREL[®] en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron ENBREL[®] durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosificación

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m² seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de ENBREL[®] subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para ENBREL[®].

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB01

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF 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 TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no afectada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

El TNF y la linfoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF 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 reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el TNF. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF 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 TNF.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados, aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoide, un ensayo en pacientes adultos con artritis psoriásica, un ensayo en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, dos ensayos en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, cuatro ensayos en pacientes adultos con psoriasis en placas, tres ensayos en artritis idiopática juvenil y un ensayo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

Pacientes adultos con artritis reumatoide

La eficacia de ENBREL[®] se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, que habían fracasado al tratamiento previo con, al menos, uno pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de ENBREL[®] o placebo, dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés).

La respuesta ACR20 y 50 a los 3 y 6 meses, fue mayor en los pacientes tratados con ENBREL[®] que en los pacientes tratados con placebo (ACR20: ENBREL[®] 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR50: ENBREL[®] 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses respectivamente; $p < 0,01$ ENBREL[®] vs placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR20 y ACR50).

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron ENBREL[®] alcanzaron una respuesta ACR70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron ENBREL[®], las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. ENBREL[®] fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con ENBREL[®] a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

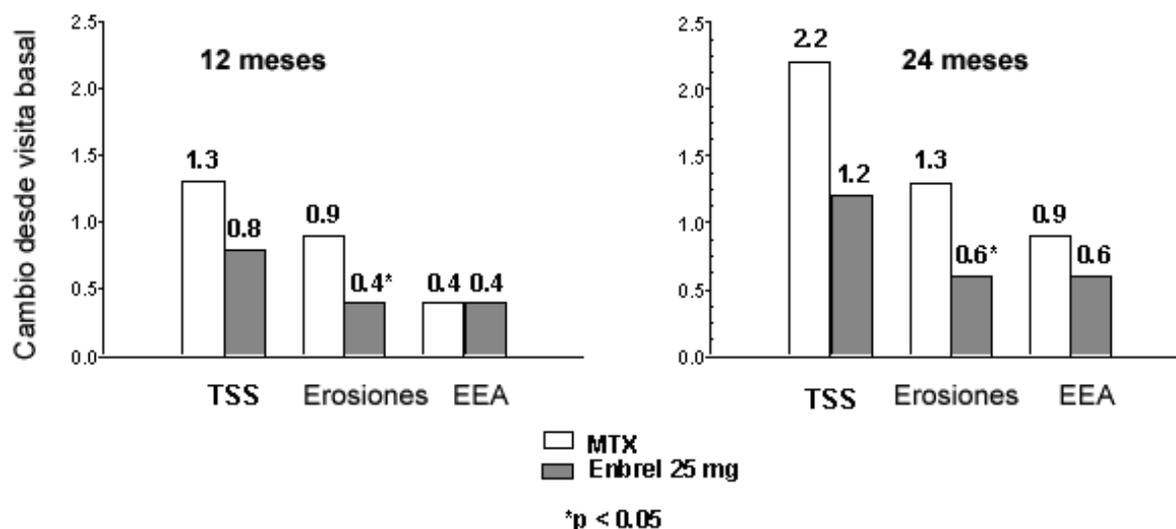
Después de la interrupción de ENBREL[®], los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con ENBREL[®] después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes

que recibieron ENBREL® sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los ensayos abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuadas de hasta 10 años en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron ENBREL® sin interrupción.

La eficacia de ENBREL® se comparó con la de metotrexato en un ensayo, aleatorizado, controlado con comparador activo, con evaluaciones radiográficas ciegas como variable primaria de evaluación en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (<3 años de duración), que nunca habían recibido tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 o 25 mg de ENBREL® por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se fueron aumentando desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, manteniéndose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de ENBREL®, fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la visita de inicio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con ENBREL® 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menor a 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del ensayo.

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de ENBREL® de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. ENBREL® 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y ENBREL® 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

Progresión Radiográfica: Comparación de ENBREL® vs Metotrexato en Pacientes con AR de <3 años de Duración



En otro ensayo 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 mediana de la dosis), 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 reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a 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 AR de 6 Meses a 20 Años de Duración

Variable	Metotrexato (n = 228)	ENBREL® (n = 223)	ENBREL® + Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR^a			
ACR20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Visita de inicio ^b	5,5	5,7	5,5
Semana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Basal	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

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

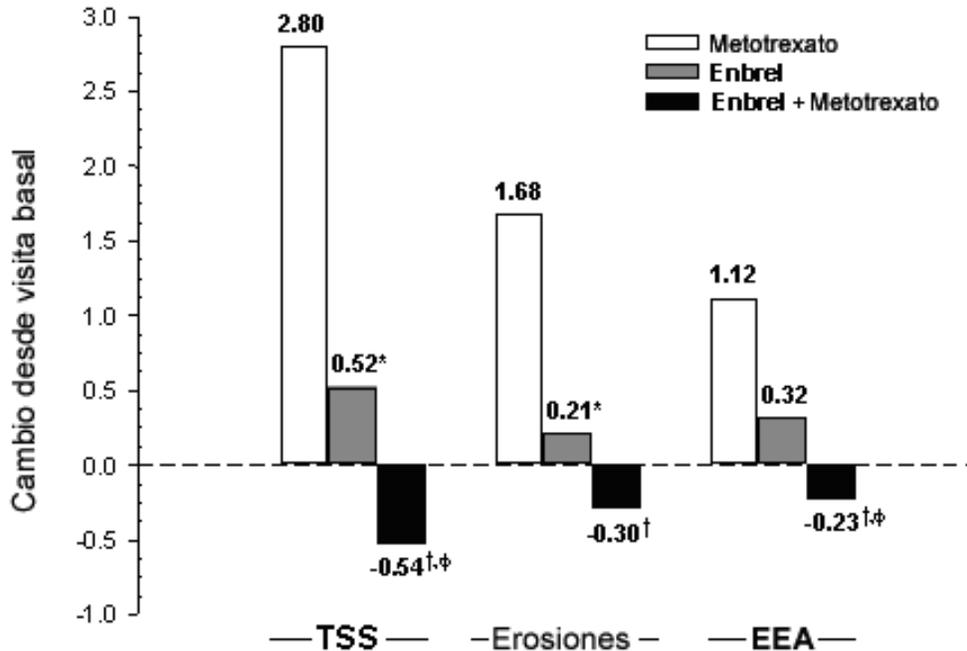
b. Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios

c. La remisión se define como DAS < 1,6

Valores p de comparación de pares: † = p < 0,05 para comparaciones de ENBREL® + metotrexato vs metotrexato y ϕ = p < 0,05 para comparaciones de ENBREL® + metotrexato vs ENBREL®.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de ENBREL® que, en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de los grupos de monoterapia en lo relativo al enlentecimiento de la progresión radiográfica (ver la figura siguiente).

Progresión Radiográfica: Comparación de ENBREL® vs Metotrexato vs ENBREL® en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración (Resultados a los 12 Meses)



Valores p de comparación de pares:

* = $p < 0,05$ para comparaciones de ENBREL® vs metotrexato.

† = $p < 0,05$ para comparaciones de ENBREL® + metotrexato vs metotrexato y $\phi = p < 0,05$ para comparaciones de ENBREL® + metotrexato vs ENBREL®.

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, en monoterapia. De forma similar, también se observaron, después de 24 meses de tratamiento, ventajas significativas del tratamiento con ENBREL® en monoterapia frente al tratamiento con metotrexato en monoterapia.

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS $\leq 0,5$) a los 24 meses fue mayor en el grupo de ENBREL® en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de ENBREL® en monoterapia y de metotrexato en monoterapia (62%, 50% y 36%, respectivamente; $p < 0,05$). La diferencia entre los grupos de ENBREL® en monoterapia y metotrexato en monoterapia también fue significativa ($p < 0,05$). Las tasas de ausencia de progresión, entre los pacientes del ensayo que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de un 78%, 70% y 61%, respectivamente.

La seguridad y eficacia de 50 mg de ENBREL® (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana fue evaluada en un ensayo doble ciego controlado con

placebo en 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este ensayo, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de ENBREL[®] una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de ENBREL[®] dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de ENBREL[®] fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a los efectos sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

Pacientes adultos con Artritis Psoriásica

Se evaluó la eficacia de ENBREL[®] en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) tipo espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían psoriasis en placas con una lesión valorable ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINEs (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con metotrexato (estables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis SC de 25 mg de ENBREL[®] (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, los pacientes pudieron participar en un ensayo de extensión, abierto, a largo plazo, durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que consiguieron la respuesta ACR20, 50 y 70 y porcentajes con mejora en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). La tabla siguiente resume los resultados.

Respuestas de Pacientes con Artritis Psoriásica en un Ensayo Controlado con Placebo

Respuesta artritis psoriásica	Porcentaje de Pacientes	
	Placebo n =104	ENBREL ^{®a} n =101
ACR 20		
Mes 3	15	59 ^b
Mes 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mes 3	4	38 ^b
Mes 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mes 3	0	11 ^b
Mes 6	1	9 ^c
PsARC		
Mes 3	31	72 ^b
Mes 6	23	70 ^b

a. 25 mg ENBREL[®] subcutáneo dos veces a la semana.

b. $p < 0,001$, ENBREL[®] vs. Placebo

c. $p < 0,01$, ENBREL[®] vs. Placebo

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron ENBREL[®] fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. ENBREL[®] resultó significativamente mejor que el placebo en todas las determinaciones de actividad de la enfermedad ($p < 0,001$), y las respuestas fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada momento utilizando el índice de discapacidad del HAQ. El resultado del índice de discapacidad resultó significativamente mejorado en todo momento en los pacientes con artritis psoriásica tratados con ENBREL[®] en relación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

En el ensayo de artritis psoriásica se evaluaron las alteraciones radiográficas. Se obtuvieron radiografías de las manos y de las muñecas al comienzo del ensayo y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se incluye a continuación, se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS $\leq 0,5$) a los 12 meses fue mayor en el grupo de ENBREL[®], en comparación con el grupo de placebo (73% vs 47%, respectivamente, $p \leq 0,001$). El efecto de ENBREL[®] sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con afectación poliarticular simétrica de las articulaciones, se observó un enlentecimiento del desarrollo del daño de las articulaciones periféricas.

Cambio Anual Medio (SE), desde la Visita De inicio, según la Puntuación Total de Sharp

Periodo	Placebo (n =104)	Etanercept (n =101)
Mes 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = error estándar

a. $p=0,0001$

El tratamiento con ENBREL[®] produjo una mejoría en la función física durante el periodo doble ciego, manteniéndose dicho beneficio durante el periodo máximo de exposición a largo plazo de hasta 2 años.

No existen datos suficientes sobre la eficacia de ENBREL[®], en los pacientes que presentan artropatías tipo artritis psoriásica mutilante y artropatías tipo espondilitis anquilosante, debido al reducido número de pacientes estudiados.

No se ha realizado ningún ensayo en pacientes con artritis psoriásica, utilizando el régimen de dosificación de 50 mg una vez a la semana. La evidencia sobre la eficacia del régimen de dosificación de una vez a la semana en esta población de pacientes se ha basado en los datos procedentes del ensayo llevado a cabo en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante

La eficacia de ENBREL[®] en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se comparó la administración de 25 mg de ENBREL[®] dos veces a la

semana frente a placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 203 fueron tratados con ENBREL®. El mayor de estos ensayos (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI). Los pacientes que recibieron FARMES, AINEs o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el ensayo pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de ENBREL® (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La variable primaria de eficacia (ASAS 20) se definió como mejoría $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y ASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejorías del 50% o del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con ENBREL® dio lugar a mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las dos semanas del inicio del tratamiento.

Respuestas de Pacientes con Espondilitis Anquilosante en un Ensayo Controlado con Placebo		
Respuesta espondilitis anquilosante	Porcentaje de Pacientes	
	Placebo N =139	ENBREL® N =138
<u>ASAS 20</u>		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
<u>ASAS 50</u>		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
<u>ASAS 70</u>		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b

a. $p < 0,001$, ENBREL® vs. Placebo

b. $p = 0,002$, ENBREL® vs. Placebo

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron ENBREL®, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares tanto en los pacientes que

estaban recibiendo tratamientos concomitantes al inicio del estudio, como en los que no.

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

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

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

Ensayo 1

La eficacia de ENBREL® en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-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 periodo 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 periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de ENBREL® durante un periodo 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 Ensayo de SpAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables

Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	ENBREL® 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 la 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 el placebo

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio 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 SpAax-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, ocho sujetos 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.

Ensayo 2

Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con ENBREL® en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] > 3 mg/L), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de ENBREL® sin enmascaramiento más un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la

enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron los AINEs de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de ENBREL[®]. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de ENBREL[®] durante 12 semanas (periodo 3).

En el periodo 2, la proporción de pacientes que experimentaron ≥ 1 brote de la enfermedad 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 de la enfermedad en cualquier momento en las 40 semanas posteriores a la retirada de ENBREL[®].

La variable secundaria principal del ensayo 2 fue estimar el tiempo hasta el brote de la enfermedad después de la retirada de ENBREL[®] y, además, comparar el tiempo hasta el brote de la enfermedad con los pacientes del ensayo 1 que cumplieron con los requisitos de entrada en la fase de retirada del ensayo 2 y continuaron el tratamiento con ENBREL[®].

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de ENBREL[®] fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de la enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con ENBREL[®] (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de ENBREL[®] durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos con psoriasis en placas

Se recomienda el uso de ENBREL[®] en la población de pacientes definida en la sección 4.1. 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 periodo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos cada una de las 3 principales terapias sistémicas disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de ENBREL[®] frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en ensayos que comparen directamente ENBREL[®] con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de ENBREL[®] en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable primaria de eficacia en los cuatro ensayos fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 (esto es, al menos un 75% de mejoría en la Puntuación de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad desde la visita de inicio) a las 12 semanas.

El ensayo 1 fue un ensayo Fase 2 en pacientes con psoriasis en placas activa, pero clínicamente controlada, en los que la superficie corporal afectada era $\geq 10\%$ y tenían una edad ≥ 18 años. Se aleatorizaron ciento doce pacientes (112) que recibieron una dosis de 25 mg de ENBREL[®] (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces a la semana durante 24 semanas.

El ensayo 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placas crónica, utilizando los mismos criterios de inclusión que el ensayo 1 con la adición de una puntuación mínima del Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI) de 10 en la visita de selección. Se administró ENBREL[®] a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de ENBREL[®] antes mencionadas. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con ENBREL[®] (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

El ensayo 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el ensayo 2. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de ENBREL[®], o placebo dos veces a la semana durante 12 semanas y posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 25 mg de ENBREL[®] dos veces a la semana durante 24 semanas adicionales.

El ensayo 4 evaluó 142 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que los ensayos 2 y 3. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 50 mg de ENBREL[®] o placebo una vez a la semana, durante 12 semanas y posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 50 mg de ENBREL[®] una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el ensayo 1, el grupo tratado con ENBREL[®] tuvo una proporción de pacientes con una respuesta PASI 75 significativamente mayor en la semana 12 (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0.0001$). A las 24 semanas, el 56% de los pacientes del grupo tratado con ENBREL[®] había alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. A continuación, se muestran los resultados de los ensayos 2, 3 y 4.

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

Respuesta (%)	Ensayo 2				Ensayo 3				Ensayo 4						
	Placebo n = 166 sem 12	-----ENBREL®----- 25 mg Bisema- nales		50 mg Bisema- nales		Placebo n = 193 sem 12	-----ENBREL®----- 25 mg Bisema- nales		50 mg Bisema- nales		Placebo n = 46 sem 12	-----ENBREL®----- 50 mg Sema- nales		50 mg Sema- nales	
		n = 162 sem 12	n = 162 sem 12	n = 164 sem 12	n = 164 sem 12		n = 196 sem 12	n = 196 sem 12	n = 196 sem 12	n = 196 sem 12		n = 96 sem 12	n = 90 sem 24 ^a		
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , aclaramiento o casi aclaramiento	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 ensayos 2 y 4 porque 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. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron ENBREL®, respuestas significativas respecto a placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de terapia.

El ensayo 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Durante el periodo sin tratamiento, se evaluó la incidencia de rebrotes (PASI ≥150% desde la visita de inicio) y el tiempo hasta la recaída (definido como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita de inicio y la semana 24). Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente con una mediana de tiempo de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni empeoramiento de la enfermedad. Se observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con ENBREL® en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

En el ensayo 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron aleatorizados inicialmente a recibir 50 mg dos veces por semana y a los que se les redujo su dosis de ENBREL® en la semana 12 a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. En los pacientes que recibieron 25 mg de ENBREL® dos veces a la semana a lo largo del ensayo, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 a 36.

En el ensayo 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 ensayo, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71% alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.

En los ensayos abiertos a largo plazo (de hasta 34 meses) en los que se administró ENBREL® sin interrupción, las respuestas clínicas fueron mantenidas y la seguridad fue comparable a la observada en ensayos a corto plazo.

Un análisis de los datos de los ensayos 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 en el juicio del 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 ensayos clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoide, 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 ensayos 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 reumatoide y sujetos con psoriasis.

En un ensayo 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

La seguridad y eficacia de ENBREL® fue evaluada en un ensayo clínico en dos fases en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis y de aparición sistémica). Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de moderada o grave, no respondedores o intolerantes a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único fármaco antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (<0,2 mg/kg/día o máximo de 10 mg). En la primera fase, todos los pacientes

recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de ENBREL® por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica al día 90 fueron aleatorizados para continuar recibiendo ENBREL® o recibir placebo durante cuatro meses y evaluar el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría $\geq 30\%$ en al menos 3 de los 6 criterios y empeoramiento $\geq 30\%$ en no más de uno de los 6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento $\geq 30\%$ en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría $\geq 30\%$ en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la primera fase del ensayo, 51 de 69 pacientes (74%) demostraron respuesta clínica y entraron en la segunda fase. En la segunda fase, 6 de 25 pacientes (24%) de los que continuaron con ENBREL® experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) de los que recibieron placebo ($p=0,007$). Desde el inicio de la segunda fase, la mediana de tiempo hasta el brote de la enfermedad fue \geq a 116 días para los pacientes que recibieron ENBREL® y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la segunda fase del ensayo algunos de los que continuaron con ENBREL® siguieron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes pediátricos provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo ENBREL® durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

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 periodo 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 grave.

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 periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoría 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. 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 periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba ENBREL® podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión con base en la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como $\geq 30\%$ de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con $\geq 30\%$ de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); la mediana de tiempo hasta el brote después de la retirada de ENBREL® fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y la mediana de tiempo 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.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con ENBREL® en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar la reducción de la dosis recomendada de ENBREL® tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

La eficacia de ENBREL® se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 211 pacientes pediátricos de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definido por una puntuación sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ y PASI ≥ 12). Los pacientes que entraron en el estudio presentaban antecedentes de tratamiento con fototerapia o terapia sistémica, o no habían sido controlados adecuadamente con terapia tópica.

Los pacientes recibieron ENBREL® 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. En la semana 12, un mayor número de pacientes aleatorizados a tratamiento con ENBREL® presentaron respuestas de eficacia positiva (p. ej., PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados a placebo.

Resultados para Psoriasis en Placas en población pediátrica a las 12 Semanas

	ENBREL [®] 0,8 mg/kg Una Vez a la Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n(%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n(%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “aclorado” o “mínimo”, n(%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA: Evaluación Global por el Médico-estática

a. $p < 0,0001$ comparado con placebo

Después del periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) de ENBREL[®] una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante la fase abierta son similares a las observadas en el periodo doble ciego.

Durante el periodo aleatorizado de retirada, experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI 75) un número significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo frente a los pacientes realeatorizados a ENBREL[®]. Con tratamiento continuado, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y eficacia a largo plazo de ENBREL[®] 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante un periodo 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron por un método de Inmunoensayo enzimático ligado a enzimas (ELISA), este método puede detectar productos de degradación de reactivos de ELISA así como el compuesto patrón.

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después 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 $1,65 \pm 0,66$ µg/mL, y el área bajo la curva (AUC) fue de $235 \pm 96,6$ µg •h/mL.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/L frente a 2,6 mg/L, $C_{\text{mín}}$ de

1,2 mg/L vs 1,4 mg/L y el área bajo la curva (AUC) 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 ensayo 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 AUCs en estado 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

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La vida media es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide 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 reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas 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 aclaramiento a lo largo del rango de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque tras la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios hay eliminación de radiactividad en orina, en pacientes con insuficiencia renal aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia renal no requiere un cambio en la dosificación.

Insuficiencia 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.

Personas 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 aclaramiento y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En un ensayo 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 reumatoide. Los niños de menor edad (4 años) presentaron una reducción en el aclaramiento (el aclaramiento aumentó cuando se normalizó por el peso) comparado con los niños de mayor edad (12 años) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años) tendrán niveles séricos cercanos a los observados en adultos, los niños menores tendrán niveles apreciablemente más bajos.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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 placas (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 placas 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 placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

5.3 Información de seguridad preclínica

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 posnatal con ENBREL®.

ENBREL® no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en las ratas 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 (AUC) 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.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol, Sacarosa, Trometamol.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Se recomienda administrar la solución de ENBREL[®] inmediatamente después de la reconstitución.

Si no se utiliza inmediatamente, la solución reconstituida de ENBREL[®] puede ser refrigerada en el vial entre 2 °C a 8 °C por hasta 6 horas. La solución debe ser desechada si no se utiliza dentro de 6 horas. Tras la refrigeración, se debe permitir que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

ENBREL[®] debe conservarse refrigerado entre 2 °C y 8 °C.

No se congele.

ENBREL[®] puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 °C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. ENBREL[®] debe ser descartado si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

“Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.”

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Presentación comercial:

Caja x 2 blísteres con 4 viales con 25 mg de Etanercept + 4 jeringas prellenadas de 1 mL de agua Estéril para Inyección + 4 adaptadores de vial + 4 agujas + 8 almohadillas impregnadas con alcohol + prospecto.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para el uso y manipulación

ENBREL[®] se reconstituye con 1 mL de agua para inyección antes de su utilización y se administra mediante inyección subcutánea. ENBREL[®] no contiene conservantes antibacterianos y, por tanto, las soluciones preparadas con agua para inyección deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 horas siguientes a su reconstitución. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin

grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial – esto es normal. ENBREL® no debe utilizarse si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Si este es el caso empezar de nuevo con otro vial.

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de ENBREL® reconstituido se proporcionan en el prospecto, sección 7, “Instrucciones para la preparación y administración de la inyección de ENBREL®”.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Venta bajo receta médica

Fabricado y acondicionado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs. Bélgica

Disolvente: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs. Bélgica

Importado y distribuido por: Pfizer Cia, Ltda, Quito – Ecuador

LLD_Ecu_EU_SPC_13Jun2022_v1.0

7. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL®

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Esta sección se encuentra dividida dentro de las siguientes subsecciones:

- a. Introducción**
- b. Preparación para una inyección.**
- c. Preparación de la dosis de ENBREL® para la inyección**
- d. Adición del disolvente.**
- e. Retirar la solución de ENBREL® del vial.**
- f. Colocación de la aguja en la jeringa.**
- g. Elección del sitio de inyección.**
- h. Preparar el sitio de inyección e inyectar la solución de ENBREL®.**
- i. Descarte de desechos**

a. Introducción

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

La inyección de ENBREL® no debe ser mezclada con cualquier otro medicamento.

b. Preparación para una inyección

- Lávese bien las manos.
- Seleccione una superficie plana de trabajo, limpia y bien iluminada.
- La caja debe contener los elementos que se enumeran a continuación. (Si no, no utilice otra caja y consulte a su farmacéutico). Utilice sólo los elementos enlistados. **NO** utilice ninguna otra jeringa.

4 Viales de ENBREL®

4 Jeringas prellenadas que contienen el disolvente claro e incoloro (agua para inyección)

4 Agujas

4 Adaptadores para el vial

8 Almohadillas impregnadas con alcohol

- Inspeccionar la fecha de expiración tanto de la etiqueta del vial como de la etiqueta de la jeringa. No deben utilizarse después del mes y año que se muestran.

c. Preparación de la dosis de ENBREL® para la inyección

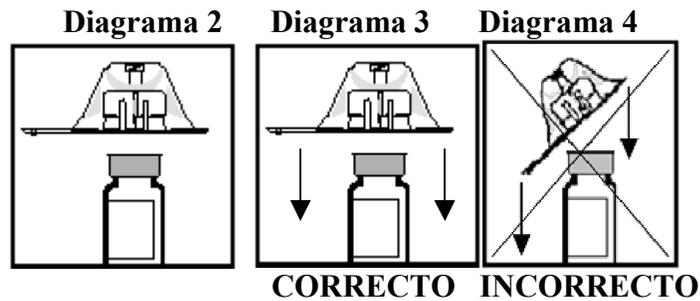
- Remover el contenido del paquete.

- Remover la tapa plástica del vial de ENBREL® (ver Diagrama 1). **NO** remueva el tapón gris o el anillo de aluminio de la parte superior del vial.

Diagrama 1

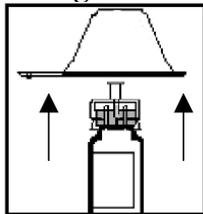


- Use una almohadilla con alcohol nueva para limpiar el tapón gris del vial de ENBREL®. Después de limpiarlo, no toque el tapón con sus manos o no permita que este entre en contacto con cualquier superficie.
- Coloque el vial en forma vertical sobre una superficie limpia y plana.
- Retire el papel del empaque plástico del adaptador del vial.
- Cuando aún esté en el empaque plástico, coloque el adaptador del vial sobre la parte superior del vial de ENBREL® de modo que el pico del adaptador del vial se centre en el círculo planteado en la parte superior del tapón del vial (ver Diagrama 2).
- Sostenga el vial firmemente sobre la superficie plana con una mano. Con la otra mano, empuje **HACIA ABAJO FIRMEAMENTE** en el paquete del adaptador hasta que sienta que la punta del adaptador penetre el tapón del vial y **SIENTA Y ESCUCHE EL BLOQUEO DEL ADAPTADOR EN SU LUGAR** (ver Diagrama 3). **NO** empuje el adaptador en ángulo (ver Diagrama 4). Es importante que el pico del adaptador del vial penetre completamente en el tapón del vial.



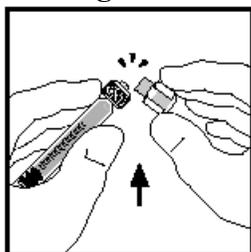
- Mientras mantiene el vial en una mano, retire el empaque plástico del adaptador del vial (ver Diagrama 5).

Diagrama 5



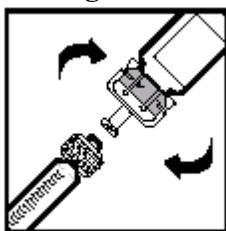
- Retire la cubierta de protección de caucho de la punta de la jeringa rompiendo la tapa blanca a lo largo de la perforación. Esto se hace sosteniendo el cuerpo de la jeringa mientras se sujeta el extremo de la tapa blanca con la otra mano y doblándola hacia abajo y luego hacia arriba hasta que se rompa (ver Diagrama 6). **NO retire el collar blanco que queda en la jeringa.**

Diagrama 6



- No utilice la jeringa si esta perforación ya está rota. Comience de nuevo con otra caja.
- Sosteniendo el cuerpo de vidrio de la jeringa (no el de cuello blanco) en una mano y el adaptador del vial (no el vial) en la otra, conecte la jeringa al adaptador del vial insertando la punta en la abertura y gire en sentido horario hasta que esté completamente asegurada (ver Diagrama 7).

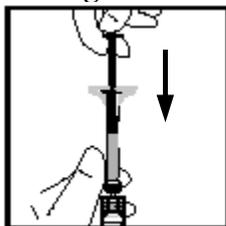
Diagrama 7



d. Adición del disolvente

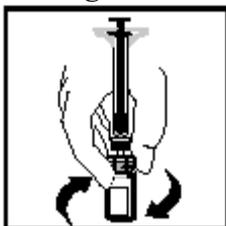
- Mientras mantiene el vial en posición vertical sobre la superficie plana, empuje el émbolo **MUY LENTAMENTE** hasta que todo el disolvente esté en el vial. Esto ayudará a reducir la espuma (muchas burbujas) (ver Diagrama 8).
- Una vez que el disolvente se añade a ENBREL[®], el émbolo puede moverse por sí mismo. Esto se debe a la presión del aire y no debe ser motivo de preocupación.

Diagrama 8



- Con la jeringa aún conectada, mueva suavemente el vial en círculos un par de veces, para disolver el polvo (ver Diagrama 9). **NO** agite el vial. Espere hasta que todo el polvo se disuelva (por lo general toma menos de 10 minutos). La solución debe ser clara e incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial - esto es normal. **NO** utilice ENBREL[®] si todo el polvo del vial no se disuelve en 10 minutos. Comience de nuevo con otra caja.

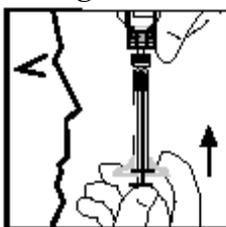
Diagrama 9



e. Retirar la solución de ENBREL[®] del vial

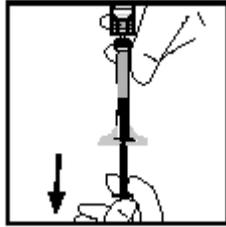
- Con la jeringa aún conectada con el vial y el adaptador del vial, mantenga el vial invertido al nivel del ojo. Empuje el émbolo hasta el final en la jeringa (ver Diagrama 10).

Diagrama 10



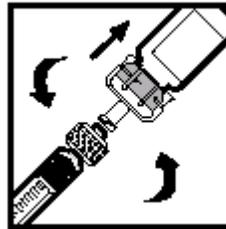
- Entonces, tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer el líquido en la jeringa (ver Diagrama 11). Para pacientes adultos, retire el volumen total. Para los niños, extraiga únicamente la porción de líquido como lo indique el médico de su hijo. Después de haber retirado ENBREL[®] del vial, es posible que tenga un poco de aire en la jeringa. No se preocupe, ya que se eliminará el aire en un paso posterior.

Diagrama 11



- Manteniendo el vial invertido, desenroscar la jeringa del adaptador del vial girándola en sentido antihorario (ver Diagrama 12).

Diagrama 12



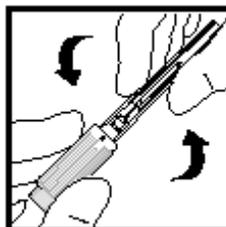
- Coloque la jeringa llena en la superficie plana y limpia. Asegúrese de que la punta no toque nada. Tenga cuidado de no empujar el émbolo hacia abajo.

(Nota: Después de haber completado estos pasos, una pequeña cantidad de líquido puede permanecer en el vial. Esto es normal).

f. Colocación de la aguja en la jeringa.

- La aguja ha sido colocada en un envase de plástico para mantenerla estéril.
- Para abrir el envase de plástico, sujete el extremo corto y ancho en una mano. Coloque la otra mano en la parte más larga del envase.
- Para romper el sello, doblar el extremo más grande hacia abajo y luego hacia arriba hasta romperlo (ver Diagrama 13).

Diagrama 13



- Una vez que el sello se ha roto, retire la parte más corta y ancha del envase de plástico.
- La aguja permanecerá en la parte más larga del envase.
- Mientras mantiene la aguja y el envase en una mano, tome la jeringa e inserte la punta de la jeringa en la abertura de la aguja.

- Insertar la jeringa en la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente asegurada (ver Diagrama 14).

Diagrama 14



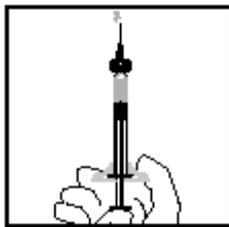
- Retire el capuchón de la aguja con firmeza tirando hacia fuera de la jeringa (ver Diagrama 15). Tenga cuidado de no doblar ni torcer la cubierta durante la extracción para evitar daños a la aguja.

Diagrama 15



- Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, eliminar cualquier burbuja de aire empujando lentamente el émbolo hasta que el aire es eliminado (ver Diagrama 16).

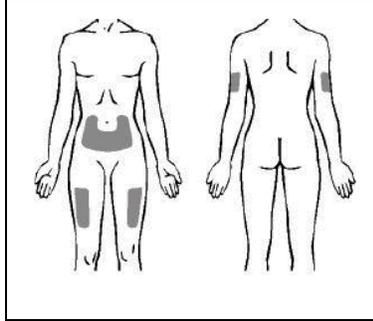
Diagrama 16



g. Elección del sitio de inyección.

- Se recomiendan tres sitios de inyección para la administración ENBREL[®], en los que se incluyen: (1) En la parte anterior del muslo medio; (2) el abdomen, excepto en el área de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) en el área posterior y superior de los brazos (ver Diagrama 17). Si usted se va autoinyectar, usted no debe usar el área superior de los brazos.

Diagrama 17.

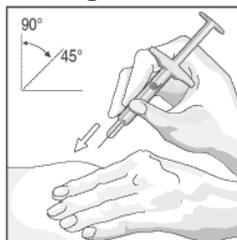


- Alterne los sitios de la inyección cada vez que aplique una nueva inyección. Deje un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. **NO** inyecte en áreas donde la piel este sensible, con hematoma, enrojecida o dura. Evite áreas con cicatrices o estrías. (Puede ser útil guardar notas de la ubicación de las inyecciones previas).
- Si usted o un niño tienen psoriasis, usted no debe tratar de inyectar directamente en capas levantadas de piel, en piel gruesa, roja o parches de piel escamosa (“lesiones de piel psoriásicas”).

h. Preparación del sitio de inyección e Inyectar la solución de ENBREL®

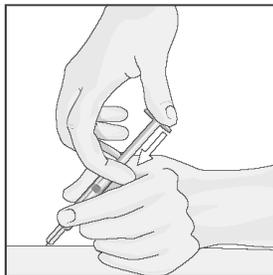
- Limpie el sitio donde va a inyectar ENBREL® con una almohadilla de alcohol, realizando movimientos circulares. **NO** vuelva a tocar esta área antes de administrar la inyección.
- Cuando el área limpia de la piel esté seca, forme un pellizco en la piel y manténgala firmemente con una mano. Con la otra mano, mantenga la jeringa inclinada como un lápiz.
- Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final dentro de la piel en un ángulo entre 45° y 90° (ver Diagrama 18). A través de su experiencia, encontrará el ángulo más confortable para usted o el niño. Tenga cuidado de no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lento, o con gran fuerza.

Diagrama 18



- Cuando la aguja esté insertada completamente dentro de la piel, suelte la piel que está sosteniendo. Con la mano libre, sostenga la jeringa cerca de su base para estabilizarla. Posteriormente empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y mantenida (ver Diagrama 19).

Diagrama 19



- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja fuera de la piel, tratando de mantener cuidadosamente el mismo ángulo con que la insertó.
- Usted puede presionar el sitio de inyección durante 10 segundos con un algodón o una gasa. Puede haber un pequeño sangrado en el sitio de la inyección. **NO** frote en el sitio de inyección. Si es necesario usted puede cubrir el sitio de inyección con una venda.

i. Descarte de desechos

- La jeringa ni la aguja **NUNCA** deben ser reutilizadas. Deseche inmediatamente la aguja y la jeringa de acuerdo con las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico.

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