FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Enbrel® Liofilizado para solución inyectable 25 mg con solvente

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
24 MAY 2013
N° Ref.: MT 424405/13
N° Registro: B-795/10
Firma Profesional:

1.- DESCRIPCIÓN

1.1 Ingredientes activos

Etanercept (INN)

Etanercept es una proteína de fusión del receptor de factor de necrosis tumoral humano (TNFR) p75 Fc producido por tecnología de recombinación de ADN en el sistema de expresión celular mamífero, el ovario de hámster chino (CHO) [1,2]. Etanercept es un dímero de una proteína quimérica genéticamente desarrollada por la fusión del dominio de unión de ligando extracelular del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75) y el dominio Fc de IgG1 humana. El componente Fc de Etanercept contiene el componente esencial, las regiones CH_2 y CH_3 pero no la región CH_1 de la IgG1.

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

Características físicas

La solución reconstituida de Etanercept es transparente e incolora, con un pH de 7,4 $\pm$ 0,3.

1.2 Marca Registrada del Producto.

Enbrel®

1.3 *Clasificación farmacológica, Clasificación terapéutica.*

Inhibidor TNFα ~~Antirreumático. Agente inmunosupresor selectivo~~.
ATC código: L04AB01

1.4 Forma Farmacéutica y vías de administración

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Todas las formas farmacéuticas de etanercept son para inyección subcutánea.

Polvo liofilizado y solvente para preparar solución inyectable.

1.5 Composición y características farmacéuticas

Cada vial de uso único contiene 25 mg de Etanercept (ingrediente activo).

Los excipientes de **Enbrel®** son manitol, sacarosa y trometamol (trometamina).

1.6 Naturaleza y contenido del envase

~~se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable. Cada estuche contiene 4 bandejas conteniendo cada una 1 frasco ampolla monodosis con polvo liofilizado, 1 jeringa prellenada con solvente, 1 aguja, 1 adaptador del vial y 2 sobres con gasa embebida en alcohol isopropílico 70%.~~

Vial de vidrio transparente (4 ml, vidrio tipo I) con tapón de goma, sello de aluminio y tapa de plástico de fácil apertura.

Suministrado con jeringa precargada de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable con 1 ml de solvente.

Las cajas contienen viales de uso único de 25 mg de etanercept con jeringas prellenadas de solvente, agujas de acero inoxidable en recipientes de plástico y toallitas empapadas en alcohol.

2.- *INDICACIONES*

- ***Adultos con artritis reumatoide***

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- **Pacientes pediátricos con artritis reumatoídea juvenil**

Etanercept se indica para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoídea juvenil crónica de curso poliarticular en niños de 2 a 17 años de edad que han tenido una inadecuada respuesta a uno o más DMARDs.

- **Adultos con artritis psoriásica**

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

- **Adultos con espondilitis anquilosante**

Etanercept está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos.

- **Adultos con psoriasis en placas**

Etanercept está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa de moderada a severa.

Etanercept está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o mayores) con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que sean candidatos para el tratamiento sistémico o la fototerapia.

- **Pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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

3.- *DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN*

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

Adultos (a partir de 18 años)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Artritis reumatoídea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
50 mg de etanercept por semana administrados ya sea una vez por semana (como una sola inyección subcutánea empleando una jeringa de 50 mg o como dos inyecciones de 25 mg aplicadas aproximadamente al mismo tiempo) ó 25 mg de etanercept dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre cada dosis) en inyección subcutánea.

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

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

Psoriasis en placas

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

Los pacientes adultos pueden ser tratados intermitentemente o continuamente, según el criterio del médico y las necesidades individuales de cada paciente (consultar la sección 18). El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta después de las 12 semanas. Con el uso intermitente, en los ciclos de tratamiento siguientes al ciclo inicial se debe usar una dosis de 50 mg una vez por semana o de 25 mg dos veces por semana.

- **Uso pediátrico**

La dosis de etanercept se basa en el peso corporal de los pacientes pediátricos. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg deben ser tratados con una dosis basada en mg/kg utilizando Enbrel Polvo Liofilizado con solvente 25 mg o jeringa prellenada solución inyectable 25 mg/0,5 mL (consultar más abajo dosificación para cada indicación). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se debe administrar una dosis fija de la jeringa prellenada o autoinyector prellenado.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de etanercept para pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad con AIJ activa de curso poliarticular es 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dados dos veces a la semana como una inyección subcutánea separadas 72-96 horas.

Los glucocorticoides, drogas anti-inflamatorias no-esteroidales (NSAIDs) o analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con etanercept.

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

- ***Uso en pacientes geriátricos***

No se requiere ajuste de dosis. [5-6]

- ***Uso en pacientes con daño renal***

No se requiere ajuste de dosis.

- ***Uso en pacientes con daño hepático***

No se requiere ajuste de dosis.

- ***Administración***

Administrar etanercept como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o zona superior del brazo.
Aplicar cada nueva inyección al menos a 3 cm de un sitio de inyección previo. **NO** inyectar en áreas donde la piel esté sensible, endurecida o con hematomas.

Pacientes o enfermeras que administrarán etanercept deben ser instruidas en el mezclado del polvo con el líquido y en las técnicas de inyección. La primera inyección debería ser aplicada

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado si etanercept será administrado por el mismo paciente o un familiar.
Ver también folleto de información al paciente.

Los pacientes o personal de asistencia médica responsable de la administración de etanercept deben ser instruidos acerca de la mezcla del polvo con el solvente. La solución reconstituida de etanercept es clara e incolora.

4.- *CONTRAINDICACIONES*

Etanercept está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de sus componentes.

Etanercept está contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis. (Ver secciones 5,6 y 15)

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

5.- *ADVERTENCIAS ESPECIALES*

Se ha informado de serias infecciones, sepsis y tuberculosis, incluyendo muertes, con el uso de etanercept. (Ver sección 15). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones fueron causadas por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).[7] También han sido reportadas enfermedades oportunistas (Incluyendo Listeriosis y Legionelosis).[8,9]. ~~Muchas de estas infecciones serias han ocurrido en pacientes con terapia inmunosupresiva concomitante en adición a su enfermedad de base que los predispone a infecciones. Se han observado raros casos de tuberculosis en pacientes tratados con antagonistas de TNF, incluido Etanercept.~~ Los pacientes que desarrollan una nueva infección, mientras están bajo tratamiento, deben ser monitoreados rigurosamente. La administración de etanercept debería suspenderse en caso de infección seria. Los médicos deben tener precaución cuando se considera el uso de etanercept en pacientes con una historia de infecciones recurrentes o crónicas, o con condiciones previas que pueden predisponer a los pacientes a las infecciones (diabetes). (Véase secciones 4, 6 y 15)

~~El tratamiento con **Etanercept** debe ser discontinuado si el paciente desarrolla infección que amenace su vida (ver Sección 4). Se debe tener cautela en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones serias, incluyendo pacientes que se sometieron a cirugías mayores.~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Se ha asociado la administración concomitante de etanercept y anakinra con un mayor riesgo de infecciones serias y neutropenia. Esta combinación no ha demostrado producir un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda (Ver sección11).[10]

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (consultar la *Interacciones*).[11]

En un estudio controlado con placebo en 180 pacientes con granulomatosis de Wegener, el agregado de etanercept en tratamiento convencional (ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no demostró ser más eficaz que el tratamiento convencional solo. El grupo de pacientes que recibió etanercept presentó más tumores no cutáneos de distintos tipos que el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento convencional. No se recomienda la administración de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.[12]

En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica moderada a severa [Modelo promedio para Enfermedad Hepática Terminal (MELD), Puntaje=25]. Enbrel ® no fue eficaz y el rango de mortalidad de pacientes tratados con Enbrel ® fue significativamente mayor después de 6 meses. Las infecciones fueron altas también en el grupo tratado con Etanercept.[13] El uso de Etanercept en pacientes para el tratamiento de hepatitis alcohólica no es recomendado.

Los médicos deberían usar Enbrel ® con precaución en pacientes que hayan tenido también hepatitis alcohólica moderada a severa. La tapa de goma de la jeringa del solvente contiene látex (goma natural seca). Los pacientes o asistentes deben comunicarse con su médico antes de usar etanercept si maniobrará la tapa de goma de la jeringa del solvente o si el etanercept se administrará a alguien que tiene posible hipersensibilidad (alergia) al látex.[14]

Información a los pacientes:

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

6.- *PRECAUCIONES*

- ***Reacciones alérgicas***

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Si se presenta alguna reacción anafiláctica o reacción alérgica seria, discontinuar la administración inmediatamente. (Ver sección 15).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

~~La cubierta de la aguja de la jeringa del diluyente contiene látex (goma seca natural), que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando es manipulada o cuando el producto es inyectado a personas con conocida o sospechada hipersensibilidad al látex.~~[14]

- ***Inmunosupresión***

Todo tratamiento anti-TNF, incluido etanercept, puede afectar las defensas del huésped contra las infecciones y procesos malignos debido a que el TNF media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria celular. ~~No se ha dilucidado si el tratamiento con Etanercept podría afectar el desarrollo y curso de las enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas.~~

- **Malignidades y desórdenes linfoproliferativos**

Malignidades Sólidas y hematopoyéticas (excluyendo Cáncer de piel)

Informes de Malignidades afectando varias localizaciones han sido recibidos en el período post-marketing. [15] En la parte controlada de los estudios clínicos con antagonistas del TNF, se observaron más casos de linfomas entre los pacientes tratados con antagonistas del TNF que en los pacientes de control. Sin embargo, estos casos se manifestaron en raras ocasiones y los pacientes del grupo de placebo tuvieron un seguimiento más corto que los pacientes que recibieron antagonistas del TNF. Además existe un mayor riesgo en la formación de linfomas en pacientes con artritis reumatoídea con enfermedad inflamatoria muy activa y de larga duración, que complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de estudios clínicos de artritis con etanercept no han confirmado ni excluido un mayor riesgo de malignidades.[16] Las malignidades particularmente (los linfomas de Hodking y linfomas no Hodking), a veces fatales, han sido reportados entre niños y adolescentes que recibieron tratamientos con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de los pacientes recibieron inmunosupresores de manera concomitante.[17] En base al conocimiento actual, no puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfomas y otros tumores en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

- **Cáncer a la piel**

Se ha informado cáncer de piel melanoma y no melanoma (NMSC) en pacientes tratados con antagonista TNF incluyendo etanercept.[18] Se han informado casos de postcomercialización para células carcinógenas de Merkel de manera muy infrecuente, en pacientes tratados con

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Etanercept.[19] Se recomiendan exámenes de piel periódicos en los pacientes que tienen un mayor riesgo al cáncer de piel.

Combinando los resultados de porciones controladas de estudios clínicos con etanercept, se observaron más casos de NMSC en pacientes que recibieron etanercept comparado con pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis.[20] ~~Se recomienda realizar exámenes periódicos a la piel para todos los pacientes que están en riesgo aumentado de NMSC.~~

- ***Reacciones hematológicas***

Se ha informado de escasos eventos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con etanercept [21]. Se debe tener precaución al tratar pacientes con etanercept que tengan historia previa de discrasia sanguínea. A todos los pacientes se les debe aconsejar consultar inmediatamente a su médico, en caso de desarrollar signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (por ejemplo fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangramiento, palidez), mientras estén con etanercept, deben consultar inmediatamente un médico. Estos pacientes deben ser evaluados urgentemente, incluyendo un completo recuento sanguíneo; y de confirmarse la discrasia sanguínea, debe discontinuarse el uso de etanercept.

- ***Formación del autoanticuerpos***

El tratamiento con etanercept puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (Ver sección 15).

- ***Vacunas***

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

En un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna polivante de polisacáridos neumocócicos en la semana 4. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept en este estudio pudieron desarrollar una respuesta inmunitaria linfocítica B eficaz para vacunas pneumocócicas polisacáridas, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente más bajos y menos pacientes alcanzaron elevaciones del doble en títulos comparado a pacientes que no recibieron **Enbrel®**. El significado clínico de esto es desconocido[22]. No deberán administrarse vacunas preparadas con cepas vivas concomitantemente con etanercept. Es aconsejable, en la medida de lo posible, que los pacientes pediátricos estén al día con todas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

las inmunizaciones conforme al plan de vacunación vigente, antes de comenzar el tratamiento con Etanercept.

- ***Eventos ~~en el SNC~~ neurológicos***

Aunque no se han desarrollado estudios clínicos evaluando la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, estudios de otros antagonistas TNF, en pacientes con esclerosis múltiple, han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. [23] Ha habido escasos informes de desórdenes desmielinizantes en el SNC, en pacientes tratados con etanercept (ver sección 15)[24,2517,18] ~~la relación causal con la terapia de **Enbrel®** permanece incierta.~~ Adicionalmente, se han informado polineuropatías periféricas desmielinizantes muy raras (incluyendo el Síndrome de Guillian-Barré).[26] Se recomienda una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio al prescribir etanercept en pacientes con desórdenes desmielinizantes en el SNC recientes o preexistentes, o en aquellos que se considere que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante[25].

- ***~~Insuficiencia cardiaca congestiva~~Trastornos cardíacos***

Se han presentado informes post-marketing de agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes tratados con etanercept. Dos estudios clínicos que evaluaron el empleo de etanercept en el tratamiento de la ICC debieron ser cancelados prematuramente por falta de eficacia. Si bien los resultados de uno de estos estudios sugirieron una posible tendencia a la agudización de la ICC en los pacientes asignados al tratamiento con etanercept, no son concluyentes. Además, un estudio clínico que evaluó el empleo de infliximab (anticuerpo monoclonal que se une al TNF-alfa) en el tratamiento de la ICC finalizó prematuramente debido al aumento de la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Se recomienda precaución cuando se administre etanercept a pacientes que también presenten ICC.[27]

- **Infecciones**

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

Se ha reportado de infecciones Oportunistas, incluyendo infecciones invasivas por hongos en pacientes que reciben etanercept. En algunos casos, los hongos y otras infecciones oportunistas no son reconocidos, y esto ha resultado en demoras en tratamientos apropiados, algunas veces con resultado de muerte. En muchos de los informes, los pacientes también han recibido medicamentos concomitantes incluyendo inmunosupresores.[9] En evaluaciones de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

pacientes por infecciones, el profesional al cuidado de la salud debería considerar el riesgo para el paciente por las infecciones oportunistas relevantes (ejemplo., exposición a micosis endémica).

- **Tuberculosis**

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

  Antes de iniciar la terapia con Enbrel, cualquier paciente con mayor riesgo de tuberculosis debe ser evaluado por infecciones activas o latentes. La profilaxis de infecciones de tuberculosis latente debería ser iniciada antes de la terapia con Enbrel. Algunos pacientes que resultaron negativos para tuberculosis latente previos a recibir etanercept desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deberían monitorear signos y síntomas de tuberculosis activa a los pacientes que reciben Enbrel, incluso aquellos que resultaron ser negativos para infección de tuberculosis latente. Las directrices locales aplicables debieran ser consultadas. Los pacientes con RA (Artritis Reumatoídea) tienen una tasa aumentada de la infección de Tuberculosis, ~~No hay antecedentes si la terapia de Enbrel aumenta este riesgo.~~

- **Reactivación del virus Hepatitis B**

  Se ha reportado la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en los pacientes que son portadores crónicos de este virus que están recibiendo agentes anti-TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de estos informes han ocurrido en pacientes que recibían concomitantemente otras medicaciones que inhiben el sistema inmune, que puede también contribuir a la reactivación de HBV. Los pacientes con riesgo de infección HBV deberían ser evaluados para evidencia previa de infección HBV antes de iniciar la terapia anti-TNF.[29]

  Aunque una relación causal no se ha establecido para el etanercept, se debe tener precaución al administrar el etanercept en los pacientes identificados como portadores de HBV. Si el etanercept se utiliza en portadores de HBV, los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de la infección activa de HBV.[127]

- **Empeoramiento de hepatitis C**

  Ha habido reportes de empeoramiento de hepatitis C en pacientes que están recibiendo etanercept, aunque una relación causal con etanercept no ha sido establecida.[29]

- **Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ha habido reportes de hipoglicemia seguidos del inicio del tratamiento con Enbrel en pacientes que reciben medicamentos para la diabetes, necesitando una reducción de la medicación anti-diabética en algunos de estos pacientes.[30]

- **Enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) en pacientes con artritis juvenil crónica**

Ha habido reportes de **Enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) en artritis juvenil crónica en pacientes tratados con etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de IBD.** La relación causal con etanercept no es clara, ya que las manifestaciones clínicas de la IBD ha sido observada en pacientes con artritis juvenil crónica no tratada.[31]

7.- *EMBARAZO*

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante el embarazo. Usarlo durante el embarazo, sólo si es estrictamente necesario.

No se dispone de datos preclínicos de toxicidad peri y postnatal de etanercept y de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y desempeño reproductivo general [32,33]. Se ha realizado estudios experimentales de toxicidad en ratas y conejos. La exposición sistémica de etanercept, basada en el AUC, en ratas y conejos son 21 a 25 veces más altos que en humanos a la dosis terapéutica humana usual de 50 mg semanales, y son aproximadamente de 10 a 13 veces mayores que en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). No se observó evidencias de daño al feto en ratas o conejos o ratas neonatales debido a etanercept.[34] Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana.

8.- *LACTANCIA*

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante la lactancia. ~~No se conoce si **Enbrel®** se excreta en la leche humana.~~ Se ha informado que el etanercept se excreta en la leche humana después de la administración subcutánea.[123, 124, 125, 126] Tras la administración subcutánea a ratas en período de lactancia, etanercept se excretó en la leche, detectándose en el suero de la cría.[35] Ya que muchas drogas e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, mientras se esté lactando.

9.- *USO PEDIÁTRICO*

Enbrel® **no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad** (ver secciones Indicaciones, dosificación y administración). Para obtener información de seguridad

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

pediátrica específica con respecto a neoplasias, vacunaciones y enfermedades intestinales inflamatorias consultar la sección 6.

10.- *USO GERIÁTRICO*

No se recomienda ajustes específicos de dosis de etanercept, basado en la edad del paciente.[5,6]

11.- *INTERACCIONES*

Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes que ya recibían metotrexato, los pacientes tratados con etanercept y anakinra presentaron una mayor incidencia de infecciones serias y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (véase *sección 5*).[10]

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (consultar la sección 5).[¡Error! Marcador no definido.]

En un estudio clínico en pacientes que recibían dosis fijas de sulfasalazina, agregándoseles etanercept, los pacientes en el grupo combinado presentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de leucocitos en comparación con los grupos de monoterapia con etanercept o sulfasalazina,[36] Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

11.1 Ausencia de Interacciones

No se ha observado interacciones cuando etanercept se administra con glucocorticoides, **salicilatos, (excepto sulfasalazina),**[37] drogas antiinflamatorias no esteroidales (AINEs), analgésicos o metotrexato en estudios clínicos con pacientes adultos con artritis reumatoídea.[38]

Metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de etanercept [39]

No se observaron interacciones farmacocinéticas droga-droga clínicamente significativas en los estudios con digoxina[40,41] y warfarina.[42,43]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

12. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTRAS

13.- *EFECTO EN LA EJECUCIÓN DE ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN*

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

14. ABUSO Y DEPENDENCIA

15.- *REACCIONES ADVERSAS*

15.1 Pacientes adultos

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoídea, fue el mismo tanto en el grupo placebo como en el de etanercept.

Reacciones en el sitio de la inyección

En estudios clínicos controlados, ~~aproximadamente 37% de~~ los pacientes tratados con etanercept, desarrollaron reacciones en el sitio de la inyección, lo que fue significativamente mayor que en el grupo placebo ~~Todas la reacciones se describieron como leves a moderadas~~ (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) ~~y no necesitaron discontinuación de la droga~~. La frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue mayor en el primer mes y disminuyó subsecuentemente. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de la inyección también presentaron reacciones en los sitios de inyección previos.

En la experiencia post-venta, también se observó sangramiento y hematomas en el sitio de la inyección, en conexión con la terapia de etanercept[44,45]

Infecciones

Se ha informado de infecciones serias y fatales; los patógenos informados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado infecciones oportunistas incluyendo infección invasiva por hongos, parásitos (incluyendo protozoos) y bacterias (incluyendo Listeria y Legionella e infecciones atípicas por micobacterias. (Ver sección 5 y 6). [9,46,47]

En estudios controlados de pacientes con artritis reumatoídea y artritis psoriásica, la tasa de informes de infecciones graves (fatales, amenaza de vida o que requirieron hospitalización o

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

antibióticos intravenosos) y los con infecciones menos serias, fueron similares con placebo o etanercept al ajustarse la duración de la exposición. Las infecciones respiratorias altas fueron las infecciones leves más comúnmente informadas, ~~las cuales ocurrieron en un rango de aproximadamente 20%, tanto entre los pacientes tratados con **Enbrel®** y los tratados con placebo. En los ensayos controlados con placebo de espondilitis anquilosante, no hubo diferencias en las tasas de infección entre pacientes tratados con **Enbrel®** y pacientes tratados con placebo o metotrexato.~~

Los informes de estudios clínicos en pacientes con sepsis establecida, sugirieron que el tratamiento con etanercept podía aumentar la mortalidad en estos pacientes.[48]

Reacciones Alérgicas

~~En estudios clínicos en Europa y Norteamérica, las reacciones más comúnmente informadas fueron reacciones alérgicas asociadas con la administración **Etanercept**~~

~~En la experiencia postmarketing, las reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y urticaria, no se han presentado frecuentemente; las reacciones severas se han reportado muy rara vez~~

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

Malignidades

~~Las tasas observadas y las incidencias de nuevas malignidades, en los estudios clínicos con **Enbrel®**, fueron similares a las esperadas para la población estudiada. (Ver sección Precauciones).~~ Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-marketing.[15] ~~(incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón)~~.

Se comunicaron tumores malignos en un estudio clínico en pacientes tratados por granulomatosis de Wegener (véase Sección 5).

Formación de Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos antinucleares positivos (ANA) ($\geq$1:40), nuevos anticuerpos anti ADN de doble cadena positivo y nuevos anticuerpos anticardiolipina, fue mayor que los pacientes tratados con placebo. No

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept, en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito casos raros[49] de pacientes, incluyendo pacientes con artritis reumatoídea de factor reumatoídeo positivo, que desarrollaron nuevos autoanticuerpos junto con síndrome lupoide[49,50] o erupciones compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide según presentación clínica y biopsia.[51] (Véase tabla en *Otras reacciones adversas*).

~~**Inmunogenicidad**~~

~~Los pacientes con artritis reumatoídea o artritis psoriásica se testeraron en múltiples puntos de tiempo por anticuerpos a **Enbrel®**. La proporción de anticuerpos receptores TNF u otras proteínas componentes de la droga, todos no neutralizantes, se detectaron al menos en el suero de < 5% de los pacientes adultos con artritis reumatoídea o artritis psoriásica.~~

15.2 Otros Informes Adversos

Tabla de reacciones adversas en categorías de frecuencia CIOMS
Muy frecuente: ≥10%
Frecuente: ≥1% y <10%
Infrecuente: ≥0,1% y <1%
Raro: ≥0,01% y <0,1%
Muy Raro: <0,01%
Se desconoce: la frecuencia no se pudo estimar con exactitud de los estudios clínicos

Tabla de efectos indeseados sospechosos, basada en estudios clínicos y/o reportes post-venta

Sistema	*Reacción adversa*
Infecciones e Infestaciones	
Muy Común:	Infecciones (incluyendo el tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis e infecciones a la piel).[52]
Poco común:	Infecciones serias (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infección parasitaria) [53]
Raro:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo hongos invasivos, bacteriales e infecciones micobacteriales atípicas) [54]
Desconocida:	Listeria[55]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco común: Cáncer a la piel no melanoma[20] (Ver sección 6)
Raro: Melanoma[18] (Ver sección 6)
Desconocida: Carcinoma de células Merkel[19] (Ver sección 6)

Sangre y Trastornos del sistema linfático

Poco común: Trombocitopenia[56]
Raros: Anemia,[57] leucopenia,[58] neutropenia,[59] pancitopenia[60](Ver sección 6)
Muy raro: Anemia aplástica[60] (Ver sección 6)

Trastornos del sistema inmunológico

Comunes: Reacciones alérgicas, [61] (véase más abajo *Trastornos de piel y tejido subcutáneo*); formación de autoanticuerpos[51]
Poco común: Vasculitis sistémica (incluyendo ANCA vasculitis positiva)[62,63,64]
Raros: Reacciones alérgicas/anafilácticas serias,[65] (incluyendo angioedema,[61] broncoespasmo[65])
Desconocida: Síndrome de activación macrofágica,[66] ~~vasculitis positiva ANCA~~[49]

Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración

Comunes Fiebre[67]

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Convulsiones, [68] episodios desmielinizantes del SNC que incluyeron esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa (Ver sección 6)[23,24]

Trastornos Visuales

Poco comunes Uveítis[69]

Trastornos Respiratorio, toráxico y mediastinal

Raros Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo fibrosis pulmonar y pneumonitis) [71]

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Comunes: Prurito[72]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Poco comunes	Exantema,[73] Urticaria[61], **psoriasis (incluyendo todos los sub-tipos)** y exantema psoriasiforme[74], ~~**cáncer de piel no-melanoma**~~
Raros:	Vasculitis cutánea (incluida vasculitis leucocitoclástica)[75], Síndrome de Stevens-Johnson[76], eritema multiforme[77]
Muy raros:	**Necrólisis epidérmica tóxica**[76]

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Raros:	Lupus eritematoso cutáneo subagudo,[51] lupus eritematoso discoide,[51] síndrome lupoide[49,50]

Trastornos cardíacos

Raros:	~~Se han presentado informes de exacerbación de la~~Empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva.[27]

Trastornos hepatobiliares

Raros:	Elevación de enzimas hepáticas,[78] hepatitis autoinmune[79]

~~Información adicional~~

~~*Se ha reportado uveítis en estudios clínicos y experiencias post-marketing. La frecuencia informada para pacientes tratados con placebo en estudios clínicos fue similar a la frecuencia informada para pacientes tratados con etanercept.[52]~~

~~Acontecimientos adversos graves informados en los ensayos clínicos~~

~~Entre los pacientes con artritis reumatoídea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante en los ensayos controlados con placebo, activos controlados y de carácter abierto de **Enbrel®**, los acontecimientos adversos graves incluyeron enfermedades malignas, infecciones, cardiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, dolor toráxico, síncope, isquemia cerebral, hipertensión, hipotensión, colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, bursitis, depresión, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, cicatrización anormal, insuficiencia renal, cálculos renales, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, glomerulonefropatía membranosa, polimisitis, tromboflebitis, fracturas óseas, linfadenopatía, colitis ulcerosa y obstrucción intestinal.~~

15.3 *Pacientes Pediátricos*

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- **Artritis Juvenil Crónica**

Los pacientes con artritis idiomática juvenil tratados con etanercept, tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor, o inflamación) comparado con los pacientes tratados con placebo, en los estudios clínicos controlados.

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

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

Hubo 4 reportes de Síndrome de activación macrofágica en estudios clínicos en artritis crónica juvenil.

- **Psoriasis en Placa Pediátrica**

En un estudio de 48 semanas de 211 niños entre 4 y 17 años con psoriasis en placa pediátrica, los eventos adversos informados fueron similares a aquellos vistos en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.[80]

16. *SOBREDOSIS*

La dosis máxima tolerada de etanercept no ha sido establecida en humanos. Se administró una dosis intravenosa única de hasta 60 mg/ m^2 a voluntarios sanos, en un estudio de endotoxemia, sin evidencia de toxicidad dosis dependiente.[81] La dosis máxima evaluada, en pacientes con artritis reumatoídea, ha sido una carga de dosis intravenosa de 32mg/m^2 intravenosa, seguidas de dosis subcutánea de 16mg/m^2 (~ 25 mg), administrada dos veces a la semana.[82]

Etanercept no indujo signos notables de toxicidad o letalidad en ratones o ratas, siguiendo una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o una dosis simple intravenosa de 1.000 mg/kg.[83,84,85,86] Etanercept no produjo toxicidad dosis limitante o toxicidad de órganos en monos cynomolgus con una administración subcutánea, 2 veces a la semana, por 4 ó 26 semanas consecutivas, a una dosis (15 mg/kg) que dio como resultado concentraciones séricas del fármaco basadas en AUC, que fueron al menos 27 veces más altas que las obtenidas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas de 25 mg[87,88]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

No se observó toxicidad dosis limitante durante los trabajos clínicos de pacientes con artritis reumatoídea.+[5]

No se conoce un antídoto para etanercept.

17. *MODO DE ACCIÓN*

Etanercept es una forma dimérica soluble del receptor p75 TNF (factor de necrosis tumoral) que puede ligarse a dos moléculas TNF. Etanercept inhibe la unión de TNF (TNF α) y la linfotoxina alfa [LT α] (TNFβ) a los receptores TNF de la superficie celular, de esta forma vuelve el TNF biológicamente inactivo y previene la respuesta celular mediada por TNF[89]. El TNF es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoídea adulta.[90] ~~y espondilitis anquilosante,~~ TNF y LTα se expresan en pacientes con artritis crónica juvenil[91]. Se hallan niveles elevados de TNF en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoídea o artritis juvenil crónica.[92] En psoriasis en placa, la infiltración por células inflamatorias, tales como las células T, deriva en una elevación de los niveles de TNF en lesiones psoriásicas en comparación con los niveles en piel no afectada. Dos distintos receptores para TNF (TNF Rs), una proteína de 55 kilodalton (p55) y otra de 75 kilodalton (p75) existen naturalmente como moléculas monoméricas sobre superficies celulares y en forma soluble[93]. La actividad biológica de TNF depende de la unión a cualquiera de dichos receptores; Etanercept puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales (por ejemplo: citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por el TNF [94]. Etanercept inhibe la actividad de TNF in vitro y mostró afectar varios modelos animales de inflamación, incluyendo la artritis inducida por colágeno en ratones[95].

18. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA

~~**Ensayos Clínicos**~~

~~**Adultos con espondilitis anquilosante**~~

~~Se evaluó la eficacia de **Enbrel®** en 3 estudios doble ciego controlados con placebo, aleatorizados en 401 pacientes con espondilitis anquilosante, **comparando la administración de 25mg de Enbrel® dos veces por semana con placebo**[84,85,86]. El mayor de estos estudios (n=277) incluyó a pacientes con espondilitis anquilosante de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según 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: promedio de valores de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total: promedio de 10 preguntas sobre el índice funcional~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

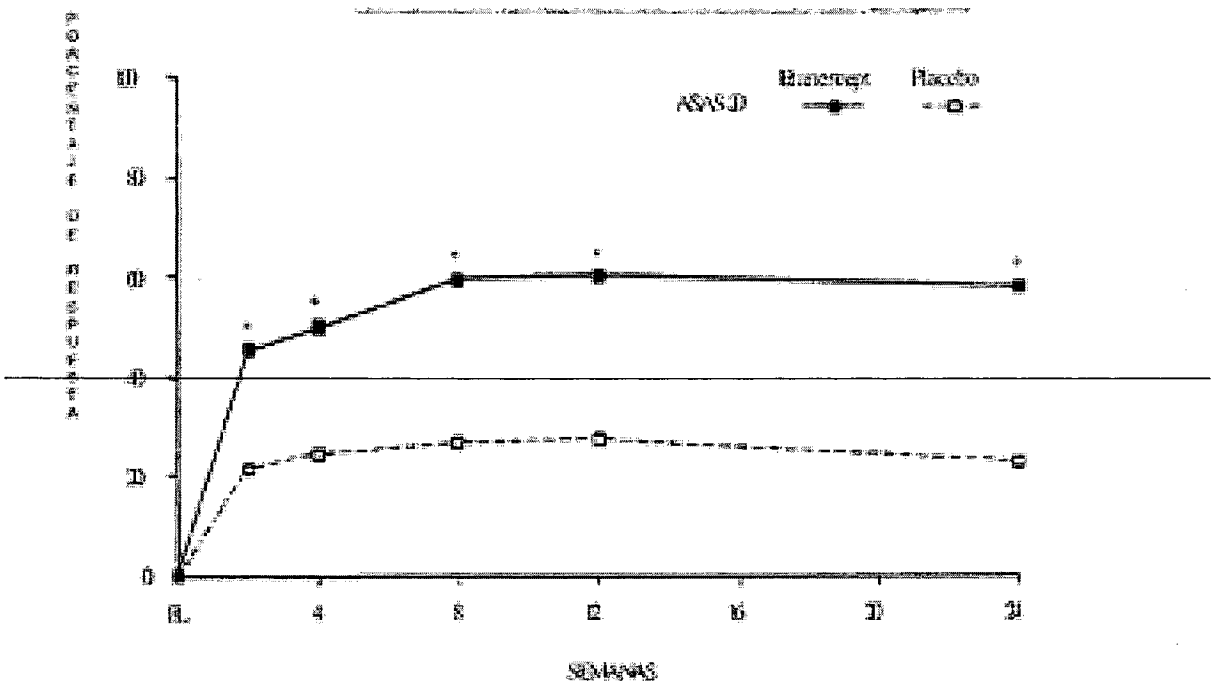
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~de espondilitis anquilosante (BASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AINES o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. Se administraron subcutáneamente dosis de 25 mg de **Enbrel**® (en base a los hallazgos de los estudios realizados en pacientes con artritis reumatoídea) o placebo, dos veces por semana durante 6 meses.~~

~~La determinación primaria de eficacia (ASAS 20) fue ≥ 20% de mejoramiento en al menos 3 de las 4 evaluaciones en dominios de espondilitis anquilosante (ASAS 20) (evaluación global del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) y ausencia de deterioro en el dominio remanente. Las respuestas de ASAS 50 y 70 usó el mismo criterio con un 50% o un 70% de mejoramiento, respectivamente.~~

~~Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel® resultó en un mejoramiento significativo en las ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70 luego de tan solo 2 semanas de iniciada la terapia.~~

~~RESPUESTA ASAS 20 DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO~~



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~*P<0,001 PARA **Enbrel**® vs placebo~~

~~Las respuestas ASAS 50 Y ASAS 70 también fueron significativamente superiores comparadas con el placebo (véase tabla siguiente)~~

~~RESPUESTA DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO~~

	~~Porcentaje de pacientes~~	
~~Respuesta Espondilitis anquilosante~~	~~Placebo N=139~~	~~ENBREL® N=138~~
~~ASAS 20~~		
~~2 semanas~~	~~22~~	~~46[a]~~
~~3 meses~~	~~27~~	~~60[a]~~
~~6 meses~~	~~23~~	~~58[a]~~
~~ASAS 50~~		
~~2 semanas~~	~~7~~	~~24[a]~~
~~3 meses~~	~~13~~	~~45[a]~~
~~6 meses~~	~~10~~	~~42[a]~~
~~ASAS 70~~		
~~2 semanas~~	~~2~~	~~12[b]~~
~~3 meses~~	~~7~~	~~29[b]~~
~~6 meses~~	~~5~~	~~28[b]~~

~~a: p<0,001. Enbrel® vs Placebo~~
~~b: p=0,002, Enbrel® vs Placebo~~

~~Adicionalmente, se observaron mejorías significativas para otros parámetros de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. Comparado con placebo, **Enbrel**® mostró mejorías significativas en todos los componentes de los criterios ASAS (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda y dolor nocturno de espalda BASFI e inflamación) reactantes de fase aguda (PCR y VSG) evaluación global por el médico y movilidad espinal (test de Schober, expansión torácica y distancia occipucio-pared).~~

~~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~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

~~largo de 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares en pacientes que estaban recibiendo o no terapias concomitantes al comienzo.~~

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

~~Anticuerpos anti **Enbrel**®~~

~~En 4 de 96 pacientes con artritis reumatoídea que habían recibido dosis de **Enbrel**® de 25 mg dos veces por semana durante 3 meses en un ensayo controlado frente a placebo, se detectaron anticuerpos anti **Enbrel**®, todos ellos no neutralizantes. En el ensayo activo y controlado, 11 (2,8%) de los 400 pacientes tratados con etanercept obtuvieron al menos un resultado positivo, pero ninguno de los pacientes tuvo una prueba positiva de anticuerpos neutralizantes. Los resultados procedentes de pacientes con artritis crónica juvenil eran similares a los obtenidos para pacientes adultos con artritis reumatoídea tratados con **Enbrel**®. De 98 pacientes con artritis psoriásica evaluados, ninguno desarrolló anticuerpos a **Enbrel**® a las 24 semanas. Entre los 175 pacientes con espondilitis tratados con **Enbrel**® 3 desarrollaron anticuerpos a **Enbrel**® aunque ninguno de ellos neutralizantes.~~

~~Aunque, la experiencia no excluye la posibilidad de que pueda ocurrir un efecto de relevancia clínica, no se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o acontecimientos adversos.~~

~~16. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA *ARTRITIS REUMATOÍDEA EN ADULTOS*~~

Esta sección presenta información de cuatro estudios clínicos en adultos con artritis reumatoídea, 3 estudios en artritis juvenil crónica poliarticular, 1 estudio en artritis psoriásica, 4 estudios en adultos con espondilitis anquilosante, 3 estudios en adultos con psoriasis de placa y 2 estudios en pacientes pediátricos con psoriasis de placa.

- **Artritis reumatoídea**

La eficacia de Enbrel fue evaluada en un estudio clínico randomizado, doble-ciego, **placebo controlado.**[96] El estudio evaluó 234 pacientes adultos con AR activa en los cuales falló la terapia con al menos una, pero no más de 4, drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs). Fueron administradas dosis de ~~recibieron~~ 10 ó 25 mg de etanercept o placebo subcutáneamente, dos veces a la semana por 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado fueron presentados en porcentaje de mejora en artritis reumatoídea utilizando el criterio de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Respuestas ACR 20 y 50 fueron mayores en pacientes tratados con Enbrel al tercer y sexto mes que en aquellos pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62% y 59%, placebo 23% y 11% al tercer y sexto mes respectivamente; ACR 50: Enbrel 41% y 40%, placebo 8% y 5% al tercer y sexto mes respectivamente; p<0,01 Enbrel v/s placebo en todos los tiempos para ambas respuestas ACR 20 y ACR 50).~~Los pacientes eran ≥ 18 años de edad y que habían fracasado a la terapia con al menos 1 pero no más que 4 drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad. Los pacientes fueron evaluados para determinar si lograban una mejora de un 20%, 50% ó 70% en su actividad de la enfermedad de AR basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) a los 3 y 6 meses. Los pacientes mostraron mejoras rápidas y sostenidas en todas las mediciones de la actividad de la enfermedad AR y su estado funcional durante el tratamiento con **Enbrel®**. Se observó una clara relación dosis-respuesta, siendo más efectiva la dosis de 25 mg.~~

~~En un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, 89 pacientes con AR activa, a pesar de su tratamiento con metotrexato, por al menos 6 meses, recibieron dosis de 25 mg de **Etanercept** o placebo subcutáneamente, 2 veces a la semana, en combinación con su dosis estable de metotrexato, por 6 meses.[66] Los puntos de término primarios fueron seguridad y un 20% de mejora en su actividad de la enfermedad AR basado en los criterios del ACR en 24 semanas. Otros puntos de término de eficacia incluyeron el ACR 20 en 12 semanas, y un ACR 50 y ACR 70, en 12 y 24 semanas. La suma de etanercept con metotrexato mejoró significativamente el resultado de los pacientes, en todas las mediciones informadas de actividad de la enfermedad de AR, sin aumento de los efectos colaterales más que leves reacciones del sitio de la inyección.~~

Aproximadamente el 15% de los sujetos que recibieron Enbrel®alcanzaron una respuesta ACR 70 a los 3 meses y 6 meses comparado con menos del 5% de sujetos con placebo. Entre pacientes que recibieron Enbrel®, las respuestas clínicas aparecieron generalmente dentro de la primera a segunda semana después de iniciar la terapia y siempre ocurrió dentro de los 3 meses. Una relación dosis respuesta fue vista; resultando que con una dosis de 10 mg se obtuvo una respuesta intermedia entre placebo y 25 mg. Enbrel®fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes del criterio ACR como también en otras medidas de la actividad de la artritis reumatoídea no incluidas en los criterios de respuesta ACR, tal como la rigidez matinal. Durante el estudio, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (CES), el cual incluyó incapacidad, vitalidad, salud mental, status general de salud, y el subdominio del status de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del Cuestionario fueron mejorados en pacientes tratados con Enbrel®comparados con los controles a 3 y 6 meses.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

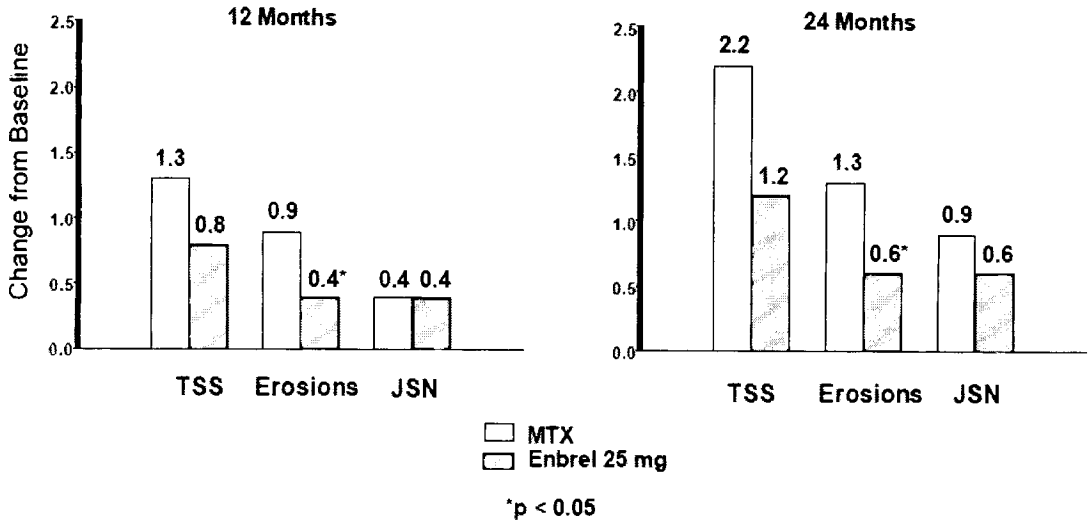
Después de la discontinuación de Enbrel®, los síntomas de artritis generalmente volvieron dentro de un mes. La Re-introducción del tratamiento con Enbrel®después de la discontinuación de hasta 24 meses resultaron en la misma mangnitud de respuestas que la observada en pacientes que recibieron Enbrel®sin interrupción de la terapia, basado en resultados de estudios abiertos. Se ha observado respuestas durables por hasta 10 años en tratamiento de estudios abiertos cuando los pacientes recibieron Enbrel sin interrupción.[97]

La eficacia de Enbrel®fue comparada con metotrexato en un segundo estudio randomizado, activo controlado con evaluaciones radiográficas ciegas como un resultado final primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoídea activa (<3 años de duración) quienes nunca han recibido tratamiento con metotrexato[98]. Se administró dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de etanercept dos veces a la semana por hasta 24 meses. Las dosis de Metotrexato fueron escaladas de 7,5 mg/semana a un máximo de 20 mg/semana sobre las primeras 8 semanas del estudio y continuó por hasta 24 meses. El mejoramiento clínico, incluyendo el comienzo de la acción dentro de 2 semanas con Enbrel®25 mg fue similar al visto en los estudios anteriores y fue mantenido por hasta 24 meses. En la línea base, los pacientes tuvieron un grado moderado de incapacidad, con un registro medio HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Etanercept25 mg resultó en un mejoramiento substancial a los 12 meses, con cerca de un 44% de pacientes que alcanzaron un registro normal HAQ (menos que 0,5). Este beneficio se mantuvo en el año 2 del estudio.

En este estudio, el daño estructural de la articulación fue evaluado readiográficamente y expresado como cambio en el Total Sharp Score (TSS) y sus componentes, el grado de erosión y el grado de estrechamiento del espacio articular (JSN). Las radiografías de manos, muñecas y pies fueron leídos en la línea base y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de 10 mg de etanercepttuvo consistentemente menos efecto sobre el daño estructural que las dosis de 25 mg. etanercept 25 mg fue significativamente superior al metotrexato por grado de erosión a los 12 y 24 meses. Las diferencias en TSS y JSN no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y etanercept 25 mg. Los resultados se muestran en la figura abajo.

Progresión Radiográfica: Comparación de etanercept vs Metotrexato en Pacientes con RA de <3 años de Duración.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL



En otro estudio randomizado, activo controlado, doble ciego, eficacia clínica, seguridad y progresión radiográfica en pacientes con AR tratados con sólo etanercept(25 mg dos veces a la semana), sólo metotrexato (7,5 a 20 mg semanalmente, dosis media de 20 mg) y de la combinación de etanercept y metotrexato iniciada concomitantemente fueron comparados en 682 pacientes adultos con artritis reumatoídea activa de 6 meses a 20 años de duración (media de 5 años) quienes tuvieron una menos que satisfactoria respuesta a al menos 1 droga antirreumática modificadora de la enfermedad con excepción de metotrexato.[99]

Los Pacientes en el grupo de terapia de Etanercepten combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 significativa más altas de y un mejoramiento en los niveles DAS y HAQ a las semanas 24 y 52 semanas, que los pacientes en los grupos de monoterapia. (los resultados se muestran en la tabla abajo). Se observó ventajas significativas para Etanercepten combinación con metotrexato comparado con la monoterapia de Etanercepty monoterapia de metotrexato después de los 24 meses.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ETANERCEPT VS METOTREXATO VS ETANERCEPT EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOÍDEA (RA) DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

Resultado Final	Metotrexato (n= 228)	Enbrel (n= 223)	Enbrel + Metotrexato (n= 231)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

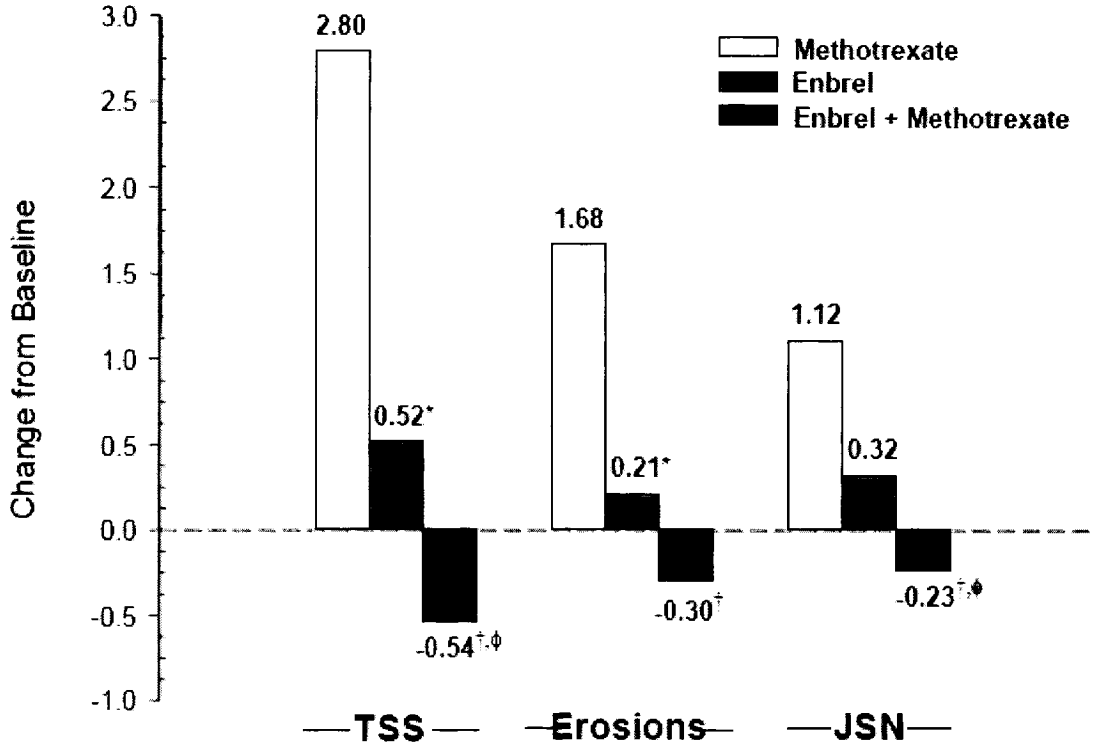
Respuestas ACR[a]			
ACR 20	**58,8%**	**65,5%**	**74,5%†Ø**
ACR 50	**36,4%**	**43,0%**	**63,2%†Ø**
ACR 70	**16,7%**	**22,0%**	**39,8%†Ø**
DAS			
Registro línea base[b]	**5,5**	**5,7**	**5,5**
Registro semana 52	**3,0**	**3,0**	**2,3†Ø**
Remisión[c]	**14%**	**18%**	**37%†Ø**
HAQ			
Línea base	**1,7**	**1,7**	**1,8**
Semana 52	**1,1**	**1,0**	**0,8†Ø**

a: Los pacientes que no completaron 12 meses en el estudio fueron considerados como que no respondieron el tratamiento.
b: Los valores para Registro de Actividad de Enfermedad (DAS) son valores medios.
c: La remisión es definida como DAS <1,6
Comparación entre parejas p-valor: †= p<0,05 para comparaciones de Etanercept+ metotrexato vs metotrexato y Ø=p<0,05 para comparaciones de Etanercept+ metotrexato vs. Enbrel®.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de etanercept que en el grupo de metotrexato, mientras la combinación fue significativamente mejor que la monoterapia en la reducción de la progresión radiográfica (ver figura abajo).

Progesión Radiográfica: Comparación de Etanercept vs. Metotrexato vs. Etanercept en combinación con Metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoídea (RA) de 6 meses a 20 años de duración (resultado a los 12 meses)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL



Comparación entre parejas p-valores:*=p<0,05 para comparaciones de Etanercept vs. Metotrexato, †= p<0,05 para comparaciones de Etanercept + Metotrexato vs. Metotrexato y Ø=p<0,05 para comparaciones de Etanercept + Metotrexato vs. Etanercept.

Ventajas significativas para Etanercept en combinación con metotrexato comparado con la monoterapia de Etanercept y la monoterapia de metotrexato fueron también observadas después de 24 meses. Similarmente, ventajas significativas para la monoterapia de Etanercept comparada con la monoterapia de metotrexato fueron también observadas después de los 24 meses.

En un análisis en el cual todos los pacientes que se retiraron del estudio por alguna razón fueron considerados como que tuvieron un progreso, el porcentaje de pacientes sin progresión (TSS cambio ≤0,5) a los 24 meses fue más alto en el grupo con Etanercept en combinación con el grupo de metotrexato comparado con el grupo de Etanercept en monoterapia y de metotrexato en monoterapia fueron también significativos (62%, 50%, y 36% respectivamente p<0,05). La diferencia entre Etanercept solo y Metotrexato solo fue también significativa (p<0.05). Entre

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

los pacientes que completaron la terapia de 24 meses en el estudio, las tasas de no progresión fueron 78%, 70% y 61% respectivamente.

La seguridad y eficacia de Etanercept 50 mg (dos inyecciones de 25 mg SC) administradas una vez a la semana fueron evaluadas en un estudio doble ciego, placebo controlado de 420 pacientes con Artritis Reumatoídea activa[75]. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Etanercept dos veces a la semana. Los perfiles de de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de Etanercept fueron comparables a las 8 semanas en sus efectos sobre los signos y síntomas de la Artritis Reumatoídea; la información a la semana 16 no mostró comparabilidad (no inferioridad) entre los dos regímenes.

- **Artritis reumatoídea juvenil crónica de curso poliarticular**

La seguridad y eficacia de **Etanercept** se evaluaron en un estudio de dos partes en 69 niños con AIJ (Artritis Reumatoídea Juvenil) crónica de curso poliarticular que tenían una variedad de tipos de comienzo de AIJ. Se reclutaron pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ crónica de curso poliarticular moderada a severamente activa, refractaria a o intolerante al metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de una sola droga antiinflamatoria no-esteroidal y/o prednisona (≤ 0,2 mg/kg/día ó 10 mg máximo). En la parte 1, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept subcutánea dos veces a la semana. En la parte 2, los pacientes con respuesta clínica al día 90 se randomizaron para mantenerse con etanercept o recibir placebo por cuatro meses y evaluar la evolución de la enfermedad. Las respuestas se midieron usando la Definición de Mejoría de AIJ ~~(DOI),~~ Pedi 30 definido como ≥ 30% de mejoría en lo menos tres de seis criterios de evaluación y ≥ 30% de empeoramiento en no más de uno de seis del set central de criterios de AIJ, incluyendo recuento de articulaciones activas, limitación del movimiento, evaluaciones globales del médico y paciente/padres, evaluación funcional y ESR. La exacerbación de la enfermedad fue definida como ≥ 30% de empeoramiento en 3 de 6 criterios centrales de AIJ y un mejoramiento ≥ 30% en no más de 1 de 6 criterios centrales de AIJ y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 pacientes (74%), demostraron una respuesta clínica y entraron a la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%), que permanecían con etanercept experimentaron una exacerbación de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) que recibían placebo (p = 0,007). Desde el inicio de la parte 2, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad ~~de estallido~~ fue ≥116 días para los pacientes que recibieron etanercept y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. Cada componente de los criterios principales de AIJ se empeoró en el brazo que recibió placebo y permaneció estable o mejoró en el brazo que continuó con etanercept. Los datos sugirieron la posibilidad de una tasa de ~~estallido~~ brote

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

mayor entre aquellos pacientes con una ESR basal mayor~~De~~ que los pacientes que demostraron una respuesta clínica a los 90 días y entraron a la parte 2 del estudio, algunos de los pacientes que ~~permanecían~~ continuaron con etanercept continuaron s~~u mejoría~~ mejorando desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que aquellos que recibieron placebo no mejoraron~~. la enfermedad.~~

~~No se han hecho estudios en pacientes con JRA idiopáticacrónica de curso poliarticular para evaluar los efectos de una terapia continua con etanercept en pacientes que no responden dentro de los 3 meses de inicio de la terapia con etanercept o para evaluar la combinación de etanercept con metotrexato.~~

En un estudio de etiqueta abierta de extensión de seguridad, 58 pacientes pediátricos del estudio mencionado anteriormente (a los 4 años en el momento de la inscripción) continuaron recibiendo etanercept durante 10 años. Los índices de efectos adversos graves e infecciones graves no aumentaron con la exposición a largo plazo.[122]

En otro estudio de grupo único de etiqueta abierta, 60 pacientes con oligoartritis extendida (15 pacientes de 2 a 4 años, 23 pacientes de 5 a 11 años y 22 pacientes de 12 a 17 años), 38 pacientes con artritis relacionadas con entesitis (de 12 a 17 años) y 29 pacientes con artritis psoriásica (de 12 a 17 años) fueron tratados con etanercept a una dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrada semanalmente durante 12 semanas. En cada subtipo de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de ACR Pedi 30 y demostraron mejoría clínica en criterios secundarios como el número de articulaciones débiles y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.[122]

No se han hecho estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil para evaluar los efectos de la terapia continua de etanercept en pacientes que no respondieron dentro de los 3 meses después de iniciar la terapia con etanercept. Además, no se han realizado estudios para evaluar los efectos de la discontinuación o la reducción de la dosis recomendada de etanercept después de su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

- ~~**Adultos con psoriasis en placa**~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

~~El estudio 1 fue un estudio fase 2 en pacientes con psoriasis en placa estable clínicamente activa comprometiendo ≥ 10% de la superficie corporal, quienes tenían ≥ 18 años de edad.[106] Ciento doce (112) pacientes fueron randomizados para recibir una dosis de 25 mg de Enbrel (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces por semana durante 24 semanas.~~

~~El estudio 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placa crónica, utilizando los criterios de inclusión del estudio 1, con la adición de un área de psoriasis mínima y un índice de severidad (PASI) de 10 en el screening.[107] Enbrel se administró en dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activos continuaron hasta la semana 24 con la dosis con la que inicialmente fueron randomizados.~~

~~El estudio 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el estudio de 2.[108] Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel, o placebo dos veces por semana durante 12 semanas, y después todos los pacientes en forma abierta recibieron 25 mg de Enbrel dos veces por semana durante 24 semanas.~~

~~En el estudio 1, el grupo tratado con Enbrel tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes con una respuesta a PASI 75 en la semana 12 (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) [p <0,0001]. A las 24 semanas, el 56% de pacientes en el grupo tratado con Enbrel habían alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados principales de los estudios 2 y 3 se muestran a continuación.~~

~~RESPUESTA DE PACIENTES CON PSORIASIS EN ESTUDIOS 2 Y 3~~

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Respuesta	n=166 Sem 12	n=162 Sem 12	n=162 Sem 24[a]	n=164 Sem 12	n=164 Sem 24[a]	n=193 Sem 12	n=196 Sem 12	n=196 Sem 12
PASI 50,%	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75,%	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA[b], claro o casi claro, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p≤ 0.0001 comparado con placebo

a. comparaciones con placebo no fueron hechas en la semana 24 en el estudio porque el grupo placebo original comenzó recibiendo Enbrel 25 mg BIW desde la semana 13 a la 24

b. La evaluación global estática dermatológica. Claro o casi claro definido como 0 o 1 en una escala de 0 a 5.

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

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

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

En largo plazo (hasta 34 meses), los estudios abiertos, donde se le dio Enbrel sin interrupción, las respuestas clínicas fueron sostenidas y la seguridad fue comparable a los estudios de corto plazo.[109]

Adultos con Artritis Psoriásica

La seguridad y eficacia de etanercept se evaluó en un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en 205 pacientes con artritis psoriásica[101]. Los pacientes tenían artritis psoriásica activa y tenían entre 18 y 70 años de edad. (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

articulaciones sensibles) en al menos una de las siguientes formas: ~~y una o más de lo siguiente~~ (1) compromiso de interfalángico distal (DIP), ~~(n=104);~~ (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoídeos y presencia de psoriasis; ~~n=173~~); (3) artritis mutilante ~~(n=3)~~, (4) artritis psoriásica asimétrica (n=81); o (5) espondilitis anquilosante ~~(n=7)~~. Los pacientes también tuvieron placa psoriásica con una lesión calificada como ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido previamente tratados con AINEs (86%), DMARDs (80%) y corticoides (24%). Los pacientes que estaban siendo tratados con ~~actualmente con terapia de~~ MTX (estable por ≥ 2 meses) podrían continuar con una dosis estable de ≤ 25 mg de MTX a la semana.
Las dosis de 25 mg de etanercept o placebo se administraron SC dos veces a la semana por 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podrían ingresar a una extensión del estudio de rama abierta de largo plazo, ~~de una duración total de hasta~~ durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas fueron expresadas como porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejoramiento en el criterio de la respuesta de Artritis Psoriásica (PsARC). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

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

a: 25 mg Enbrel® SC dos veces a la semana
b: $p < 0.001$, Enbrel frente a placebo

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

c: p < 0.01, Enbrel frente a placebo

Entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron aparentes en el tiempo de la primera visita (4 semanas) y fueron mantenidas a través de los 6 meses de la terapia. Etanercept fue significativamente mejor que el placebo en todas las ~~medidas~~ determinaciones de la enfermedad activa (p<0,001) y las respuestas fueron similares con y sin la terapia concomitante de metotrexato. Se evaluó la calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica ~~fue evaluada~~ en cada ~~resultado~~ punto de medición utilizando~~usando~~ el índice de ~~inhabilidad~~ discapacidad del HAQ. ~~El registro~~La puntuación del índice de ~~inhabilidad~~ discapacidad ~~fue significativamente mejorada~~mejoró significativamente en todos los puntos de medición ~~tiempos~~ en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, en relación a placebo (p<0,001).

Los cambios radiográficos fueron evaluados en el estudio de artritis psoriásica. Radiografías de manos y muñecas fueron obtenidas en base a 6,12 y 24 meses. Los TSS modificados a los 12 meses ~~son mostrados en la tabla abajo~~se presentan en la tabla a continuación. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no presentó progresión (cambio TSS ≤ 0.5) a los 12 meses era mayor en el grupo Enbrel comparado con el grupo placebo (73% contra 47%, respectivamente; p<0.001). El efecto de etanercept sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con compromiso poliarticular simétrico se observó una desaceleración del desarrollo de daño en las articulaciones periféricas.

Alteración promedio (EE) anualizada a partir del valor basal en la Puntuación Total de Sharp		
Hora	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mes 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]
EE = error estándar. a. p= 0,0001		

El tratamiento de Enbrel resultó en un mejoramiento de la función física durante el período doble ciego, y este beneficio se mantuvo durante la exposición a largo plazo de hasta 2 años

No hay suficiente evidencia de la eficacia de Enbrel en pacientes con espondilitis anquilosante y artropatías psoriásicas artríticas mutilantes debido a la pequeña cantidad de pacientes estudiados.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

No hay estudios que se hayan realizados en pacientes con artritis psoriásicas usando el régimen de dosis de 50 mg una vez a la semana. Las evidencias de la eficacia para el régimen de la dosis de una vez a la semana en esta población de pacientes ha sido basada en la información del estudio en pacientes con espondilitis anquilosante.

• ***Adultos con espondilitis anquilosante***

La eficacia de Enbrel® se evaluó en espondilitis anquilosante en 3 estudios doble ciego, aleatorizados, en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana con la administración de placebo. [102,103,104] Un total de 401 pacientes se incluyeron de los cuales 203 se trataron con Enbrel®. El más grande de estos estudios (n=277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y tenían espondilitis anquilosante activa definida como según las puntuaciones de la escala visual análoga (EVA) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina más puntuaciones EVA de ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; promedio de los valores de la EVA para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas sobre el Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante (GASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AINEs o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron 2 veces a la semana dosis por vía subcutánea de 25mg de Enbrel® (con base en los resultados de estudios de hallazgo de dosis de pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses en 138 pacientes.
La determinación primaria de eficacia (ASAS 20) supuso una mejoría ≥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 no deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con una mejoría del 50% y del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel® dio como resultado mejorías significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, en tan sólo dos semanas de haber iniciado el tratamiento.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO		
	Porcentaje de pacientes	
Respuesta de la Espondilitis anquilosante	Placebo N= 139	Enbrel® N= 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46[a]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3 meses	27	60[a]
6 meses	23	58[a]
ASAS 50		
2 semanas	7	24[a]
3 meses	13	45[a]
6 meses	10	42[a]
ASAS 70		
2 semanas	2	12[b]
3 meses	7	29[b]
6 meses	5	28[b]
A: p<0,001, Enbrel frente a placebo		
B: p = 0,002, Enbrel frente a placebo		

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel®, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares en pacientes que estaban o no recibiendo tratamientos concomitantes en la basal.

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

En un cuarto estudio, se evaluaron la seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel® (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana frente a Enbrel administrado dos veces a la semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes con espondilitis anquilosante activa[105]. Los perfiles de seguridad y eficacia de los esquemas de 50 mg una vez a la semana y 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

• **Adultos con psoriasis en placa**

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El Estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes ≥18 años con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable y ≥10% del área de superficie corporal afectada[106]. Se distribuyeron en forma aleatoria 112 pacientes para recibir dosis de 25 mg de etanercept (n=57) o placebo (n=55) dos veces por semana durante 24 semanas.

El Estudio 2 evaluó a 652 pacientes con psoriasis en placa crónica empleando los mismos criterios de inclusión que el Estudio 1, con la adición de un índice mínimo de área y severidad de la psoriasis (PASI) de 10 en el momento de la selección[107]. Etanercept se administró en dosis de 25 mg una vez por semana, 25 mg dos veces por semana ó 50 mg dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de etanercept mencionadas. Luego de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de placebo comenzaron el tratamiento ciego con etanercept (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activo continuaron con la misma dosis a la que habían sido originalmente asignados en forma aleatoria hasta la semana 24.

El Estudio 3 evaluó a 583 pacientes con los mismos criterios de inclusión que el Estudio 2[108]. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de etanercept o placebo dos veces a la semana por 12 semanas y luego todos los pacientes recibieron en la rama abierta 25 mg de Etanercept dos veces a la semana **por** otras 24 semanas adicionales.

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

RESPUESTAS DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3								
	Estudio 2					Estudio 3		
		Enbrel®					Enbrel®	
	Placebo	25 mg BIS		50 mg BIS		Placebo	25 mg BIS	50 mg BIS
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196
Respuesta	Sem 12	sem 12	sem 24ª	sem 12	sem 24ª	sem 12	sem 12	sem 12
PASI 50%	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75%	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DSGA limpio o casi limpio[b]	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p≤0.0001 comparado con placebo

a. No se hicieron comparaciones estadísticas con placebo en la semana 24 en el Estudio ~~1~~ 2 debido a que el grupo original de placebo empezó recibiendo Enbrel 25 mg dos veces a la semana (BIS) de la semana 13 a la 24.

b. La Evaluación Dermatológica Global Estática (DSGA) Limpia o casi limpia definida como 0 ó 1 en una escala de 0 a 5.

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

El Estudio 2 también tuvo un período libre de droga durante el cual se suspendió el tratamiento a los pacientes que alcanzaron una mejoría PASI de al menos el 50% en la semana 24. Se mantuvo observación de los pacientes durante este período por la aparición de rebote (PASI ≥150% del basal) y en cuanto al tiempo de recaída (definida como una pérdida de por lo menos la mitad de la mejoría lograda entre la visita basal y la semana 24). Durante el período de supresión del tratamiento, los síntomas de la psoriasis retornaron en forma gradual con un tiempo promedio hasta la recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observaron exacerbaciones de rebote ni eventos adversos serios relacionados con la psoriasis. Hubo cierta evidencia que permite avalar un beneficio de la repetición del tratamiento con etanercept en pacientes que inicialmente respondían al tratamiento. .

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

En estudios a largo plazo (hasta de 34 meses), abiertos en donde se administró Enbrel® sin interrupción, las respuestas clínicas fueron sostenidas y la seguridad fue comparable a los estudios de plazo más corto.[109]

• ***Pacientes pediátricos con psoriasis en placa***

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La eficacia de Enbrel® se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa de moderada a severa (como se definió por una puntuación sPGA ≥3, que incluyó ≥ 10% de la SAC, y PASI ≥12). Los pacientes elegibles tenían antecedentes de haber recibido fototerapia o tratamiento sistémico o estaban inadecuadamente controlados con tratamiento tópico.
Los pacientes recibieron Enbrel 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) o placebo una vez a la semana. En la semana 12, más pacientes aleatorizados a Enbrel® tuvieron respuestas de eficacia positivas (por ejemplo, PASI 75) que los aleatorizados a placebo.

Resultados de la psoriasis en placa en pacientes pediátricos 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 "limpio" o "mínimo", n (%)	56 (53%)a	14 (13%)
Abreviaturas: sPGA- Evaluación Global del Médico estática		
a. p ≤0.0001 comparado con placebo		

Después de las 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, todos los pacientes que ingresaron al periodo abierto recibieron Enbrel® 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana durante otras 24 semanas. Las respuestas observadas durante el periodo abierto fueron similares a aquellas observadas en el periodo doble ciego.

Durante un periodo de suspensión aleatorizado, significativamente más pacientes vueltos a aleatorizar a placebo experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta de PASI 75) comparado con pacientes que se volvieron a aleatorizar a Enbrel®. Con el tratamiento continuo las respuestas se mantuvieron hasta por 48 semanas.[80]

La seguridad y eficacia a largo plazo de etanercept 0.8 mg/kg (sobre 50 mg) una vez a la semana fue evaluada en la extensión un estudio abierto de 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa por sobre los 2 años más a alla del estudio de 48 semanas que se discutió

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue generalmente comparable con el estudio original de 48 semanas y no reveló ningún nuevo hallazgo de seguridad.

19. *FARMACOCINÉTICA*

- ***Absorción***

Etanercept es absorbido lentamente desde el sitio de la inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas, después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%[110].

- ***Distribución***

Después de una dosis única subcutánea de 25 mg de **Etanercept**, la concentración sérica, máxima promedio, observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 µg/ml y el área bajo la curva fue 235± 96,6µg.hr/ml.[111] La proporcionalidad de la dosis no ha sido evaluada formalmente, pero no hay saturación aparente del clearence a través del rango de dosificación.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración subcutánea es 13,9 ± 9,4L .[111]

Después de la dosificación continua de pacientes con artritis reumatoídea (n=25) con **tanercept** por 6 meses, con 25 mg dos veces a la semana, el nivel medio observado fue de 3,0 mcg/ml (rango 1,7 a 5,6 mcg/ml). En base a la información disponible, los pacientes pueden experimentar un aumento de 2 a 5 veces en los niveles séricos con dosis repetidas.[39]

- ***Eliminación***

Etanercept es eliminado lentamente del cuerpo[111,112]. La vida media de eliminación es larga, aproximadamente 80 horas[28].

El clearance es aproximadamente 175±116 ml/hora, en pacientes con artritis reumatoídea[111] y 131±81 ml/hora en voluntarios sanos[112] ~~Adicionalmente, la farmacocinética de **Enbrel®** en pacientes con espondilitis anquilosante es similar.~~

La radioactividad es eliminada en la orina después de la administración de **Etanercept** radiomarcado a pacientes y voluntarios.[113]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- ***Pacientes con daño renal o hepático***

Aunque hay eliminación de radioactividad en la orina, después de la administración de **etanercept** radioetiquetado a pacientes y voluntarios, no se observó concentraciones de **tanercept** aumentadas en pacientes con falla renal o hepática aguda.[39] La presencia de daño renal o hepático no debería requerir de cambios en la dosis.

- ***Género***

No hay diferencias farmacocinéticas aparentes entre hombres y mujeres.[39]

- ***Relación Concentración/ Efecto***

Concentraciones séricas en estado estable de 1 a 2mg/l de **Etanercept** están asociadas con efectos óptimos, las que se obtienen con dosis de 25 mg dos veces a la semana.[112,114] En un estudio abierto, cruzado, de dosis única y dos tratamientos en 28 voluntarios sanos, la administración de etanercept como inyección única de 50 mg/mL demostró ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.[115]

20.-.- *INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PRECLÍNICA*

- ***Carcinogenicidad***

No se han conducido estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de **Etanercept**. Estos estudios a largo plazo no son factibles porque los animales pueden desarrollar anticuerpos a **Etanercept**, la cual es una proteína humana.

- ***Mutagenicidad***

Los estudios de mutagénesis se llevaron a cabo in vitro e in vivo y no se observó evidencia de actividad mutagénica.[116,117,118,119]

- ***Deterioro de la Fertilidad***

No se han conducido estudios en animales a largo plazo para evaluar el efecto de **Etanercept** sobre la fertilidad.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

21. *COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES*

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

22. *MANIPULACIÓN*

Enbrel Liofilizado para solución inyectable 25 mg (Vial): Reconstituya el polvo de **Etanercept** asépticamente inyectando 1ml de agua estéril para inyección muy lentamente en el vial. Agite suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. Que se produzca algo de espuma es normal. No agitar vigorosamente. La disolución usualmente tarda menos de 10 minutos.

La cubierta de la aguja de la jeringa del diluyente contiene látex (goma seca natural) y no debiera ser manipulada por personas con posible sensibilidad al látex. Los pacientes o las personas que administrarán la inyección deben consultar al médico antes de utilizar etanercept en el caso de que las personas que toquen el capuchón de la aguja o de los pacientes a los que se les administrará etanercept tengan conocida o posible hipersensibilidad (alergia) al látex.

~~Inspeccionar visualmente la solución para materias particuladas y cambio de color previo a la administración. La solución no se debe usar si está borrosa o ha cambiado de color, o si permanecen materias particuladas. Elimine la solución dentro de la jeringa, sólo saque la dosis que va a usar desde el vial.~~

~~No se debe agregar otros medicamentos a la solución. **Enbrel** no debe ser reconstituido con otros diluyentes.~~

~~No filtrar la solución reconstituida durante preparación o administración~~.

Los pacientes o personas que administran etanercept deben ser instruidos acerca de la eliminación apropiada de la jeringa y aguja y advertidos de no volver a usarlas.

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

~~Ver también folleto de información al paciente.~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

21.- *ALMACENAMIENTO Y PERÍODO DE EFICACIA*

El polvo liofilizado de etanercept debe almacenarse refrigerado entre 2C° y 8C° antes de la reconstitución. No congelar.

Se recomienda que la solución de etanercept sea administrada inmediatamente después de la reconstitución.

En caso de no administrarse inmediatamente, la solución de etanercept debe refrigerarse en el vial entre 2C° y 8C° (36F° a 46F°) y es estable por 6 horas.
Deseche apropiadamente toda aquella solución reconstituida de etanercept que no haya sido inyectada dentro de estas 6 horas.
No utilizar una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el estuche.

24. *ELIMINACIÓN*

NUNCA vuelva a utilizar las agujas y jeringas.

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

25. OTRA INFORMACIÓN: INSTRUCCIONES PARA LOS PACIENTES PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE ENBREL

INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCION DE ENBREL

ENBREL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 MG CON SOLVENTE

Esta sección se divide en las siguientes subsecciones:

a. Introducción
b. Preparación para la inyección
c. Preparación de la dosis de Enbrel ®
d. Incorporación del solvente
e. Extracción de la solución de Enbrel® desde el vial
f. Colocación de la aguja en la jeringa
g. Elección del sitio de inyección
h. Inyección de la solución de Enbrel ®
i. Eliminación de los materiales utilizados durante el proceso

a. Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar y administrar la inyección de Enbrel ®. Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. El médico o su asistente lo asesorarán sobre la técnica para autoaplicarse la inyección o aplicársela a su hijo. No intente aplicarse usted mismo la inyección o administrársela a su hijo hasta no estar seguro de haber comprendido cómo preparar y administrar la inyección.

Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

b. Preparación para la inyección

- Lave sus manos cuidadosamente con agua caliente y jabón.
- Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada para manipular los elementos destinados a la administración de su inyección.

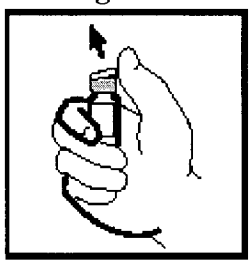
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- Cada una de las bandejas plásticas con una dosis de Etanercept deberá contener los siguientes elementos: (si no es así, no la utilice y consulte a su médico). Utilice sólo los elementos mencionados. **NO** utilice ninguna otra jeringa.
  1 frasco-ampolla conteniendo el polvo liofilizado.
  1 Una jeringa prellenada con solvente incoloro y transparente (agua para inyección).
  1 aguja.
  1 adaptador de vial
  1 sobre con 1 toallita empapada en alcohol isopropílico 70%.
- Verifique las fechas de vencimiento (Venc.), tanto en la etiqueta del frasco-ampolla, como en la etiqueta de la jeringa. No utilice el producto si el frasco-ampolla o la jeringa están vencidos.

c. Preparación de la dosis de Enbrel ®

- **Retire los elementos de la bandeja.**
- **Retire** la tapa de plástico del frasco-ampolla de etanercept (**véase Diagrama 1**). **NO** saque el tapón gris, ni el anillo de aluminio que recubre la parte superior del frasco-ampolla.

Diagrama 1



- Utilice una nueva toallita empapada en alcohol para limpiar el tapón gris del frasco-ampolla de etanercept. No toque el tapón después de limpiarlo ni permita que entre en contacto con ninguna superficie.
- Coloque el frasco-ampolla parado sobre una superficie plana y limpia.
- Retire el papel posterior del envase del adaptador para el frasco-ampolla.
- Sin sacarlo del envase plástico, coloque el adaptador sobre el frasco-ampolla de etanercept de manera que la punta del adaptador quede centrada dentro del círculo elevado del tapón de goma del frasco-ampolla (**véase Diagrama 2**).
- Sostenga el frasco-ampolla firmemente sobre la superficie plana con una mano. Con la otra mano, empuje CON FIRMEZA sobre el envase del adaptador

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

MANTENIÉNDOLO DERECHO hasta sentir que la punta del adaptador penetra el tapón de goma del frasco-ampolla y **SIENTE Y ESCUCHA QUE EL BORDE SALIENTE DEL ADAPTADOR QUEDA TRABADO (véase Diagrama 3). NO empuje el adaptador en ángulo (véase Diagrama 4). Es importante que la punta del adaptador penetre el tapón de goma del frasco ampolla por completo.**

Diagrama 2

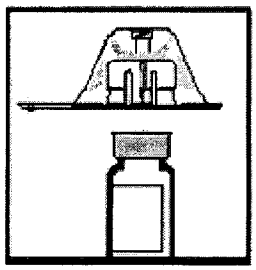
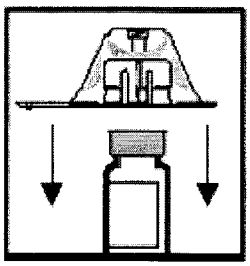
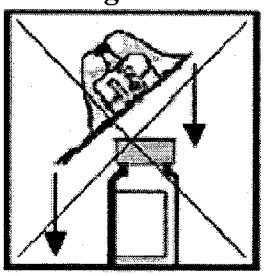


Diagrama 3



CORRECTO

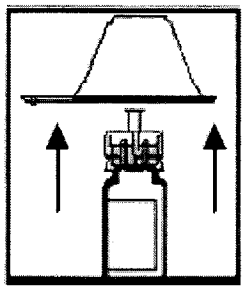
Diagrama 4



INCORRECTO

- Mientras aún sostiene el frasco-ampolla con una mano, retire el envase de plástico del adaptador (**véase Diagrama 5**).

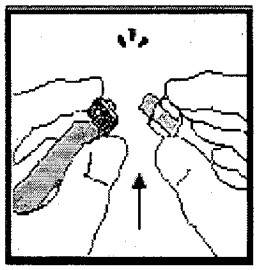
Diagrama 5



- Retire la cubierta protectora de goma de la punta de la jeringa rompiendo el capuchón blanco por la perforación. Esto se logra sosteniendo el cuello del capuchón blanco y agarrando y doblando hacia arriba y hacia abajo el extremo del capuchón blanco con la otra mano hasta que se quiebre (**véase Diagrama 6**). **NO** saque el cuello blanco que queda en la jeringa.

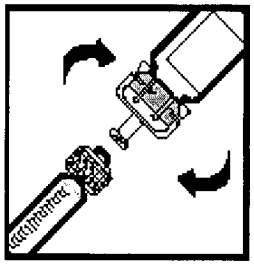
Diagrama 6

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL



- No utilice la jeringa si dicha perforación ya estuviera rota. Comience nuevamente con otra bandeja.
- Conecte la jeringa al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta dentro de la abertura y enrósquela en el sentido de las agujas del reloj hasta quede bien fija (**véase Diagrama 7**).

Diagrama 7

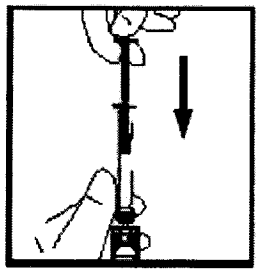


d. Incorporación del solvente

- Mientras sostiene el frasco-ampolla apoyado sobre la superficie plana, empuje el émbolo MUY DESPACIO hasta que todo el solvente pase al frasco-ampolla. Esto ayudará a reducir la formación de espuma (muchas burbujas) (véase Diagrama 8).
- Al agregar el solvente al frasco-ampolla de etanercept, el émbolo puede moverse hacia arriba por sí solo. Esto es debido a la presión de aire y no debe preocuparse.

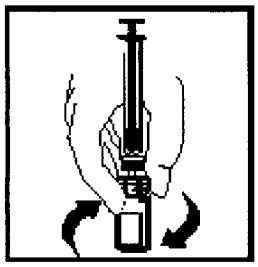
Diagrama 8

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL



- Con la jeringa aún adosada, mueva suavemente el frasco-ampolla con movimientos circulares ~~hasta que el polvo esté disueltopara~~ disolver el polvo (**véase Diagrama 9**). **NO AGITE** el frasco-ampolla. Espere hasta que el polvo se disuelva (por lo general ~~se disuelve en~~ menos de 10 minutos) ~~(véase Diagrama 10). NO AGITE el frasco-ampolla.~~ La solución debe ser clara e incolora, sin grumos, escamas ni partículas. Es normal que quede un poco de espuma blanca en el frasco-ampolla. Si el polvo no se disolviera dentro de los 10 minutos, **NO** utilice ese frasco-ampolla de **Enbrel ®**. Comience nuevamente el procedimiento con una nueva bandeja.

Diagrama 9



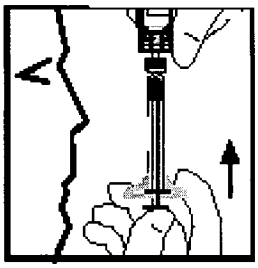
e. Extracción de la solución de Enbrel® desde el vial

- Con la jeringa aún adosada al frasco-ampolla y al adaptador, sostenga el frasco-ampolla invertido a la altura de los ojos. Empuje el émbolo hasta el tope de la jeringa (**véase Diagrama 10**).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

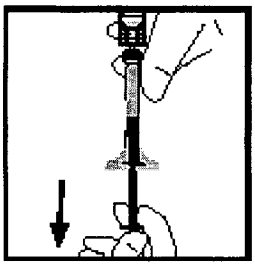
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Diagrama 10



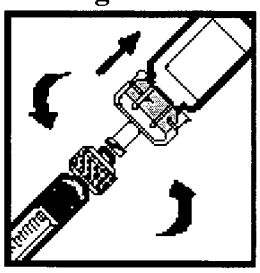
- Luego, tire lentamente del émbolo para extraer el líquido hacia la jeringa (**véase Diagrama 11**). Salvo indicación en contrario de su médico, extraiga todo el contenido del frasco-ampolla. En niños, extraiga sólo la cantidad de solución indicada por el médico de su hijo. Después de haber extraído la solución de Enbrel ® frasco-ampolla, es posible que tenga aire en la jeringa. No se preocupe ya que en un paso más adelante eliminará el aire.

Diagrama 11



- Con el frasco-ampolla invertido, desenrosque la jeringa del adaptador en el frasco-ampolla girándola en **sentido contrario al** de las agujas del reloj (**véase Diagrama 12**).

Diagrama 12



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

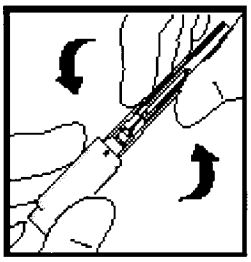
- Coloque la jeringa llena sobre la superficie plana y limpia. **Asegúrese de que la punta no toque ninguna superficie**. Tenga cuidado de no empujar el émbolo hacia abajo. (Nota: Una vez completados todos estos pasos, es probable que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco-ampolla. Esto es normal).

f. Colocación de la aguja en la jeringa

La aguja se encuentra dentro de un envase de plástico para mantenerla estéril.

- Para abrir el envase de plástico, sostenga el extremo más corto y ancho en una mano y tome la parte más larga del envase con la otra mano.
- Para romper el sello, doble el extremo más largo hacia abajo y hacia arriba hasta que se quiebre (**véase Diagrama 13**).

Diagrama 13

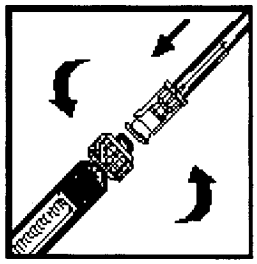


- Luego de romper el sello, retire el extremo corto y ancho del envase de plástico.
- La aguja permanecerá en la parte larga del envase.
- Mientras sostiene la aguja con su capuchón en una mano, tome la jeringa e inserte la punta de la jeringa en la embocadura de la aguja.
- Adose la jeringa a la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente fija (**véase Diagrama 14**).

Diagrama 14

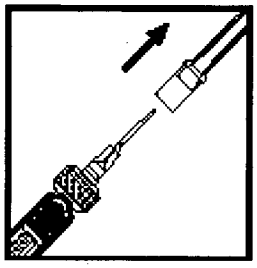
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



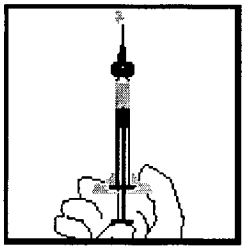
- Retire con cuidado el capuchón plástico de la aguja (**véase Diagrama 15**). Tenga cuidado de no doblar o girar la tapa durante el retiro para evitar daños en la aguja.

Diagrama 15



- Mientras sostiene la jeringa hacia arriba, elimine las burbujas de aire que pudiera contener empujando lentamente el émbolo hasta que salga todo el aire (**véase Diagrama 16**).

Diagrama 16



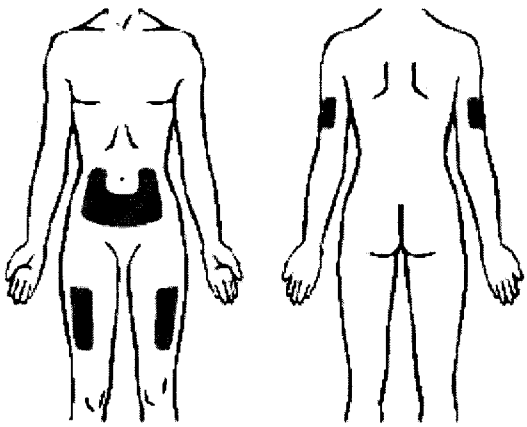
g. Elección del sitio de inyección

- Los tres sitios recomendados para inyectar Enbrel son: (1) centro de la parte anterior de los muslos; (2) el abdomen, excepto en el sitio por lo menos a 5 cm de distancia desde el

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ombligo (ombligo); y (3) la zona superior externa de los brazos (Ver diagrama 17).Si usted se está auto-inyectando, no debería usar la zona superior externa de los brazos

Diagrama 17



- Debe ser usado un sitio diferente para cada inyección. Cada inyección debe ponerse al menos a 3 cm de donde se inyectó la última vez. No se inyecte en piel hipersensible, magullada o dura. Evite marcas de cicatrices o estrías. (Puede ser útil para guardar notas sobre la ubicación de las inyecciones previas). Si Ud. o el niño tiene psoriasis, no inyecte directamente en la la piel roja, escamosa, levantada o gruesa (lesiones tipo psoriasis).

h. Inyección de la solución de Enbrel ®

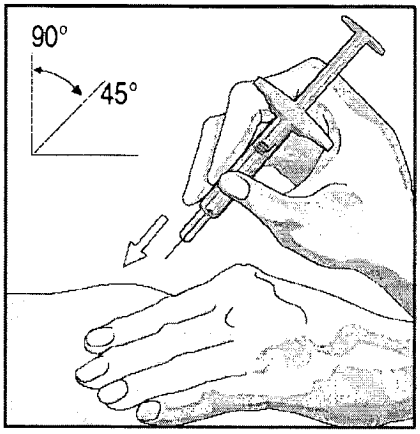
- Limpie el sitio donde se inyectará Enbrel® con la toallita empapada en alcohol utilizando movimientos circulares. No toque esta área de nuevo hasta que se inyecte Enbrel®.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Cuando el área limpia se haya secado, pellizque suavemente con una mano los lados del área limpia y manténgalos firmemente. Con la otra mano, sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Tenga cuidados de no tocar el área limpia. (**véase Diagrama 18**)

Diagrama 18

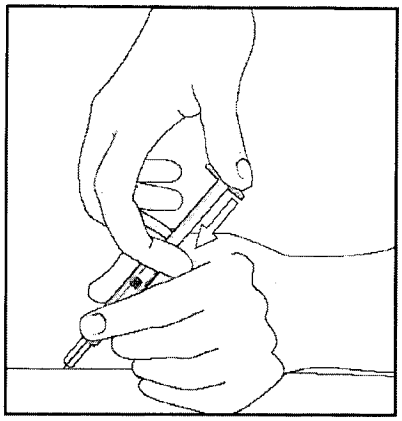


- Con un movimiento rápido y corto, introduzca la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y 90° (Ver diagrama 18). Con la experiencia encontrará el ángulo que es más cómodo para usted. Tenga cuidado de no empujar la aguja en la piel demasiado lento o con mucha fuerza.
- Cuando la aguja está totalmente inserta en la piel, libere la piel que está sosteniendo.
- Con la mano libre mantenga la jeringa cerca de la base para estabilizarla, luego presione el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad lenta y constante. (Ver diagrama 19)

Diagrama 19

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



- Una vez que la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, cuidando de mantener el mismo ángulo que tenía en el momento de efectuar el pinchazo. Puede producirse un pequeño sangrado en el sitio de la inyección. Presionar el sitio de inyección con un algodón o gasa por 10 segundos. **No frote** el lugar donde se aplicó la inyección. Si lo desea, puede colocarse un apósito adhesivo.

i. Eliminación de los materiales utilizados durante el proceso

- **NUNCA** vuelva a utilizar **la aguja y la jeringa**. Deseche las agujas y jeringas como fue instruido por su médico, enfermera o químico farmacéutico
- Si tiene dudas, por favor contáctese con un médico, enfermera o químico farmacéutico que esté familiarizado con Enbrel ®

~~CÓMO DESCARTAR TODOS LOS MATERIALES~~

~~1. Coloque el capuchón a la aguja de la jeringa, una vez inyectado el producto. **NUNCA** vuelva a utilizar **la aguja y la jeringa**.~~
~~2. Para descartar agujas y jeringas podrá utilizar un recipiente especialmente diseñado. Estos recipientes NO DEBERÁN RECICLARSE, sino que deberán tirarse con las agujas y jeringas descartadas dentro de él.~~
~~3. Mantenga el recipiente fuera del alcance de los niños. Cuando éste se haya llenado en sus dos terceras partes, descártelo según las instrucciones de su médico o de su enfermero.~~
~~4. Salvo indicación en contrario de su médico o enfermero, el frasco-ampolla de Enbrel y las gasas que haya utilizado se descartarán en el cubo de la basura.~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~CONSULTE TODAS SUS DUDAS A SU MEDICO.~~

~~Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Servicio de Urgencia.~~
~~Producto Elaborado en Alemania.~~

BIBLIOGRAFIA

1. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.4, Section 4.2.3.4, p.167-182.

2. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.3, Section 4.2.1.2, p.21.

3. Enbrel (etanercept) for the Treatment of Pediatric Psoriasis in Children Aged 6 to 7 Years Response to Request from EMA EMEA/H/C/262/II/134 May 2011

4. Enbrel (etanercept) for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children Aged 2 to 3 Years Follow-up Response to Request from EMA EMEA/H/C/262/

5. Baumgartner SW, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response of elderly patients to TNF receptor p75 fc fusion protein (TNFR:FC;ENBREL™). Arthritis and Rheumatism 1998;41(suppl 9):s59.

6. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.185, Part B, Section 8.0, p.330.
7. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

8. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS
9. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Opportunistic infections, dated 13-Oct-2008.
10. Justification Document: Etanercept: Drug Interaction: Infection and neutropenia with concurrent administration of Kineret (anakinra) and etanercept.

11. Justification For a Safety Labeling Decision: Etanercept: Interaction with Abatacept.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

12. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-361.

13. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Alcoholic hepatitis, dated 14-Oct-2008.

14. Primeau MN, Adkinson NF Jr., Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):958-962.

15. Gardiner MH, Yost L. Justification Document: Use of Etanercept and Malignancy. 05 Dec 2001.
16. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Malignancy (Malignancy Text Revision), dated 06-Nov-2007.

17. Justification for a Safety Labeling Decision for Etanercept: Malignancies in pediatric users of etanercept, dated 17-Sep-2009.
18. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Melanoma, dated 31-Mar-2010.
19. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Neuroendocrine carcinoma of the skin, dated 31-Mar-2010.
20. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Non-melanoma skin cancer, dated 31-Oct-2008.

21. Gardiner MH. Justification Document: Hematologic reactions in non-rheumatoid arthritis patients.

22. Rozbeh M. Double Blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study of Etanercept (ENBREL®) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis. (Protocol 016.0030), Wyeth-Ayerst Research CSR-43419, 2001;89-90, 1135-1141.

23. Gardiner MH. Summary Document: Demyelinating conditions. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.

24. Gardiner MH. Justification Document: Demyelinating diseases.

25. Justification Document: Etanercept: Multiple Sclerosis/Demyelination.

26. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Peripheral Demyelinating Polyneuropathy and Guillain-Barre Syndrome, dated 29-Jun-2010.

27. Stephenson,WP. Justification document - Use of Etanercept and worsening of CHF, dated 30 November 2001.

28. Justification Document: Etanercept: Summary Statistics of Etanercept Half-Life Based on Available Data from PK Studies in the Etanercept IB.

29. Justification Document: Etanercept: Hepatitis B and C.

30. Justification for a Safety Labeling Decision for Etanercept: Hypoglycemia, dated 14-Sep-2009.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

31. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Inflammatory Bowel Disease in JIA, dated 08-Dec-2009.

32. Kwarta RF, Bechard SC. TNR-001: Subcutaneous developmental toxicity and perinatal and postnatal toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-31008, 1998.

33. Kwarta RF, Leal M, Bechard SC. TNR-001: Subcutaneous developmental toxicity study in rabbits. Wyeth-Ayerst GTR-33577, 1998.

34. Justification Document: Etanercept: Developmental Toxicity Exposure Ratio Changes in the CDS, dated July 2008.

35. Wadgaonkar N, Leal M. Enbrel: Transfer of ^{125}I-Enbrel in breast milk of rats following a single 3mg/kg subcutaneous dose Wyeth Research Protocol No 01_0334. 2002.

36. Justification Document: Etanercept: Interaction with sulfasalazine.

37. Justification Document: Etanercept: Interaction with sulfasalazine.

38. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-486.

39. Korth-Bradley J, Waldschmidt S. Supplementary pharmacokinetic analyses and population pharmacokinetic analysis of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:FC). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33321, 1998.

40. Zhou H, Parks V, Patat A et al. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(11):1244-1251.

41. Kleinermans D. Study of the potential pharmacokinetic interaction between etanercept and digoxin in healthy subjects: Final report (Protocol 0881A2-103-EU). Wyeth Research CSR-41013.

42. Macher J-P. A study of the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between etanercept and warfarin in healthy male subjects: Final report (Protocol 0881A2-104-EU). Wyeth Research CSR-41011.

43. Zhou H, Patat A, Parks V et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(5):543-550.

44. Gardiner MH. Justification Document: Injection site bleeding.

45. Gardiner MH. Justification Document: Injection site bruising.

46. Gardiner MH. Justification Document: Serious infections.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

47. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

48. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1996;334:1697-1701.

49. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Lupus-like syndrome and Clinical Trials.

50. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Lupus-like syndrome.

51. Gardiner MH. Justification Document: Autoantibodies with rash compatible with lupus erythematosus.

52. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

53. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

54. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

55. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS

56. Gardiner MH. Summary Document: Thrombocytopenia. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.

57. Ballard IM. Justification Document: Anemia.

58. Ballard IM. Justification Document: Leukopenia.

59. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Neutropenia.

60. Turner ME. Justification Document: Pancytopenia and aplastic anemia in patients treated with etanercept.

61. Gardiner MH. Justification Document: Etanercept and allergic reactions, 24 July 2001.

62. Justification Document: Etanercept: ANCA vasculitis, dated 21-Feb-2008.

63. Justification for a Safety Labeling Decision for Enbrel (etanercept): systemic vasculitis, dated 10-Nov-2010.

64. 2.5 Clinical Overview

65. Representative case reports for added adverse reaction terms "anaphylactic" and "bronchospasm."

66. Justification Document: Etanercept: Macrophage activation syndrome, dated 18-Dec-2007.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

67. Gardiner MH. Summary Document: Fever. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.

68. Gardiner MH. Summary Document: Seizures. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.

69. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Uveitis, dated 15-May-2009.

70. 2.5 Clinical Overview Addition of Scleritis to Enbrel CDS

71. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Interstitial lung disease (including pulmonary fibrosis and pneumonitis).

72. Gardiner MH. Summary Document: Pruritus. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.

73. Justification Document: Etanercept: Rash.

74. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Psoriasis and psoriasiform rash, dated 09-Nov-2007.

75. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Cutaneous Vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis).

76. Justification Document: Etanercept: SJS/TEN (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis), dated 29-Jan-2008.

77. Justification Document: Etanercept: Erythema Multiforme, dated 21-Mar-2008.

78. Justification Document: Etanercept: Hepatobiliary disorders and liver function analysis abnormalities.

79. Justification Document: Etanercept: Autoimmune hepatitis.

80. Rueter S. Placebo-Controlled Multicenter Study with Etanercept to Determine Safety and Efficacy in Pediatric Subjects with Plaque Psoriasis: Final report (Protocol 0881A6-20030211). Wyeth Research CSR-70926, 2007.

81. Nam MH, Reda D, Boujoukos AJ, et al. Recombinant human dimeric tumor necrosis factor (TNF) receptor (TNFR:Fc): Safety and pharmacokinetics in human volunteers. *Clin Res*. 1993;41:249A.

82. Walsh P. Phase I study of recombinant human TNF receptors: FC (RHU TNFR:FC) in patients with active rheumatoid arthritis (Protocol 16.0002). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32730, 1996.

83. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute intravenous toxicity study in mice. Wyeth-Ayerst GTR-33064, 1998.

84. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute subcutaneous toxicity study in mice. Wyeth-Ayerst GTR-33065, 1998.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

85. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute intravenous toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-33066, 1998.

86. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute subcutaneous toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-33067, 1998.

87. Dutczak WJ, Thompson CA, Yegerman EM, et al. TNR-001: Twenty-eight day subcutaneous toxicity study in monkeys. Wyeth-Ayerst GTR-28856, 1997.

88. Wolford SR. TNR-001: 26-Week subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 4-week recovery. Wyeth-Ayerst GTR-33949, 1998.

89. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.22, Section 5.1.4.1, p.9-12.

90. Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol 1996;14:397-440.

91. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor α, tumor necrosis factor β, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1996;39:1703-10.

92. Saxne T, Palladino Jr. MA, Heinegard D, et al. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum.* 1988;31:1041-1045.

93. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell.* 1994;76:959-962.

94. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.185, Part B, Section 8.0, p.332.

95. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, et al. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol.* 1993;151:6602-6607.

96. Walsh P. Phase III double-blind, placebo-controlled randomized study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in DMARD-failing active rheumatoid arthritis. (Protocol 16.0009). Wyeth Research GMR-33097, 1998.

97. Weinblatt ME, Genovese MC, Bathon JM, et al. Safety and Efficacy of Etanercept (Enbrel®) Treatment in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis: 10 Years of Clinical Experience. ACR. San Francisco, CA; 2008.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

98. Rotman H. Multicenter double-blind, randomized phase III study comparing recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion Protein (TNFR:Fc or etanercept) to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Final Report. (Protocol 16.0012). Wyeth-Ayerst Research CSR-40931, 2000.

99. DeLoskey R, Rueter S, Willis R, et al. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: period 1 report. (Protocol 0881A1-308-EU/AU). Wyeth Research CSR-36848, 2002.

100. Rueter S. Phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled study of 50 mg etanercept (ENBREL®) administered SC once weekly in patients with active rheumatoid arthritis: Final Report. (Protocol 016.0036). Wyeth Research CSR-49164, 2003.

101. Rueter S. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study of etanercept (Enbrel) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis: 2-year final report (Protocol 16.0030). Wyeth Research CSR-57910, 2005.

102. Wagerle LC. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 study of etanercept (ENBREL®) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: Final Report. (Protocol 016.0037). Wyeth Research CSR-48803, 2003.

103. Wagerle LC. Anti-tumor necrosis factor (TNFR:Fc) in ankylosing spondylitis (a phase 2 trial): final Report. (Protocol 016.0626). Wyeth Research CSR-48704, 2003.

104. Wagerle LC, Zhou H, Pedersen R, et al. Multicentre, double-blind, parallel, placebo-controlled, randomised phase 3 study of etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: 12-week final data. (Protocol 0881A3-311-EU). Wyeth Research CSR-47687, 2002.

105. Ferko A, Zang C, Boussuge MP, et al. Final Report: A randomized double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of etanercept 50 mg once weekly compared with 25 mg twice weekly in subjects with ankylosing spondylitis. (Protocol 0881A3-314-EU). Wyeth Research CSR- 59339, 2005.

106. Rueter S. Double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of etanercept (Enbrel) in the treatment of psoriasis: Final Report (Protocol 016.0032). Wyeth Research CSR-51139, 2003.

107. Rueter S. Phase 3 study of the safety and efficacy of Enbrel in psoriasis: Final 12-week report (protocol 20021642). Wyeth Research CSR-51821, 2003.

108. Rueter S. Multicenter dose-ranging study of the safety and efficacy of Enbrel in psoriasis: Withdrawal and retreatment. Final report (Protocol 20021639). Wyeth Research CSR-51820, 2003.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

109. 144-week final report: A phase 3 multicenter study to assess the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly in psoriasis. (Protocol 20030117). Wyeth Research CSR-70021, 2007.

110. Korth-Bradley J, Waldschmidt S. Supplementary pharmacokinetic analyses and population pharmacokinetic analysis of recombinant human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75) Fusion Protein (TNFR:Fc). Wyeth-Ayerst Research GMR-33321,1998.

111. Rubin A, Melvin L, Lebsack M. A bioequivalence study comparing TNF receptor (TNF:FC) from two different manufacturing sites (Protocol 16.0017). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33089, 1998.

112. Rottman H, DiPrimeo D, Ericson M, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamic double-blind, placebo-controlled, study of etanercept in patients with rheumatoid arthritis: final report (Protocol 0881A1-100-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR 34791, 1999.

113. Whitmore J, Olsen C, Finck B. Safety, population pharmacokinetics, and efficacy of recombinant human necrosis factor receptor (p75) fc fusion protein (TNFR:FC) in children with juvenile rheumatoid arthritis: an interim analysis (Protocol 16.0016). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33021, 1998.

114. Walsh PA, DiPrimeo D, Ericson M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Final Report (Protocol 0881A1-300-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33698, 1999.

115. Reuter S. A comparative bioavailability study of 50 mg dose of etanercept, comparing administration of a single 50 mg injection to two simultaneous 25 mg injections: final report. Wyeth Research CSR-52916, 2004.

116. Lawler TE. Mutagenicity test with TNR-001 in the salmonella-escherichia coli/mammalian microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay. Wyeth-Ayerst GTR-28291, 1996.

117. Cifone MA. Mutagenicity test on TNR-001 in the L5178y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay. Wyeth-Ayerst GTR-28297, 1996.

118. Murli H. Mutagenicity test on TNR-001 in a chromosome aberration study in human whole blood lymphocytes with a confirmatory assay with multiple harvests. Wyeth-Ayerst GTR-28421, 1996.

119. Ivett JL. Mutagenicity test on TNR-001 in an in vivo mouse micronucleus assay. Wyeth-Ayerst GTR-28832, 1996.

120. Stability Report for the Photostability Study of Enbrel® 25mg ISPHA, Pre-Filled Syringes Produced at Vetter, Germany. Stability Technical Report: STBL-R-0019.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

121. Stability Report for the Photostability Study in the Marketed Pack of Enbrel® 50mg ISPHA, Pre-Filled Syringes Produced at Vetter, Germany. Stability Technical Report: STBL-R-0059.

122. Pfizer Clinical Overview for Etanercept to support Core Data Sheet revisions for Juvenile Idiopathic Arthritis October 2012.

123. Keeling S, Wolbink GJ. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010;37(7):1551.

124. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. J Rheumatol 2004;31(5):1017-8.

125. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. Rheumatology 2010;49(11):2225–7.

126. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. Ann Rheum Dis 2009;68(11):1793-4.

127. Pfizer Clinical Overview for Etanercept to support Core Data Sheet revisions for Hepatitis B reactivation October 2012.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL