FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENBREL® 25 MG
SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ETANERCEPT

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
24 MAY 2013
Nº Ref.: MT 424431/13
Nº Registro: B-2064/08
Firma Profesional:

1.- DESCRIPCION

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 6,3 ± 0,2.

1.2 Marca Registrada del Producto.

Enbrel®

1.3 *Clasificación farmacológica, Clasificación terapéutica.*

Inhibidor TNFα ~~Antirreumático. Agente inmunosupresor selectivo~~.
ATC código: LO4AA11

1.4 Forma Farmacéutica y vías de administración

Todas las formas farmacéuticas de etanercept son para inyección subcutánea.

Solución para Inyección en Jeringa Prellenada.

1.5 Composición y características farmacéuticas

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

Los excipientes de **Enbrel®** jeringa prellenada son sacarosa, cloruro de sodio, L-Arginina Clorhidrato, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua.

~~*1.6 Naturaleza y contenido del envase*~~

~~**Solución para Inyección en Jeringa Prellenada.**~~

~~Enbrel se presenta en Jeringas prellenadas de vidrio claro (Tipo I de vidrio) con aguja de acero inoxidable, cubierta de jeringa de goma y émbolo plástico. La cubierta de la aguja contiene goma natural seca (latex) (Ver sección Advertencias Especiales).~~

~~Los estuches contienen X Jeringas prellenadas de dosis simple de Etanercept (25 mg) y X toallitas impregnadas en alcohol.~~

~~Los estuches contienen X Jeringas prellenadas de dosis simple de Etanercept (50 mg) y X toallitas impregnadas en alcohol.~~

Jeringa de vidrio transparente (vidrio tipo I) con aguja de acero inoxidable, cubierta de goma para aguja y émbolo de plástico. La cubierta de la aguja contiene goma seca natural (látex).

Las cajas contienen jeringas prellenadas de uso único de etanercept 25 mg y toallitas embebidas en alcohol.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.- *INDICACIONES*

- **Adultos con artritis reumatoide**

Enbrel® 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).

- **Pacientes pediátricos con artritis reumatoídea juvenil**

Enbrel® se indica para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoídea juvenil moderada a severamente activa de curso poliarticular en niños de 4 2 a 17 años de edad que han tenido una inadecuada respuesta a uno o más DMARDs.

- **Adultos con artritis psoriásica**

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

- **Adultos con espondilitis anquilosante**

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

- **Adultos con psoriasis en placas**

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

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o mayores) con psoriasis en placa, de moderada a severa, en quienes está contraindicado, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o puva.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- **Pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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

3.- *DOSIFICACION Y ADMINISTRACION*

El tratamiento con **Enbrel**® 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)

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 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 25mg o jeringa prellenada solución inyectable 25mg/0,5mL (consultar más abajo dosificación para cada indicación). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se debe administrar una dosis fija de la jeringa prellenada o autoinyector prellenado.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de **Enbrel®** para pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con JRA 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 **Enbrel®**.

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

Si se indica un 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***

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

No se requiere ajuste de dosis. [3-4]

- ***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 **Enbrel®** como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o zona superior del brazo.

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

Pacientes o enfermeras que administrarán **Enbrel®** deben ser instruidas en el mezclado del polvo con el líquido y en las técnicas de inyección. La primera inyección debería ser aplicada bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado si **Enbrel®** será administrado por el mismo paciente o un familiar.
Ver también folleto de información al paciente.

Antes de aplicar la inyección, el uso de Enbrel jeringa pre-llenada deberá permitir alcanzar la temperatura del cuarto (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cobertura de la aguja no debe ser removida mientras se permite que la jeringa pre-llenada alcance la temperatura del cuarto. La solución debe ser clara y incolora o amarilo pálido y prácticamente libre de partículas visibles.

4.- *CONTRAINDICACIONES*

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

Enbrel® está contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis. (Ver secciones Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.- *ADVERTENCIAS ESPECIALES*

Se ha informado de infecciones serias, incluyendo sepsis y tuberculosis, algunas de ellas con resultado de muerte, con el uso de **Enbrel**® (ver sección 15). Estas infecciones fueron debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos)[7]. Infecciones oportunistas han sido reportados (incluyendo Listeriosis y Legionellosis)[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 Enbrel®.~~ Los pacientes que desarrollan una nueva infección, mientras están bajo tratamiento, deben ser monitoreados rigurosamente. La administración de **Enbrel**® debería suspenderse en caso de infección seria. Los médicos deben tener precaución cuando se considera el uso de **Enbrel**® en pacientes con una historia de infecciones recurrentes o crónicas, o con condiciones previas que pueden predisponer a los pacientes a las infecciones (diabetes). (Véase Contraindicaciones, Precauciones y Reacciones Adversas).

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

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 (véase *Interacciones*).[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 sección *Interacciones*).[11]

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo por una hepatitis alcohólica grave [modelo medio de puntuación de enfermedad hepática en etapa final (MELD) = 25], el etanercept no fue eficaz y el índice de mortalidad en pacientes tratados con etanercept fue significativamente alto después de 6 meses. Las infecciones también fueron muchas en el grupo tratado con etanercept.[13] El uso de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica no se recomienda. Los médicos deben tener cuidado cuando usan el etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Para mercados con solución para inyección en jeringa prellenada y autoinyector prellenado: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada y la tapa de la aguja de la pluma prellenada contienen látex (goma natural seca). Los pacientes o asistentes deben consultar con su médico antes de usar etanercept si maniobrará la cubierta de la aguja o si el etanercept se administrará a alguien que tiene posible hipersensibilidad (alergia) al látex.[¡Error! Marcador no definido.]

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 **Enbrel®**. Si se presenta alguna reacción anafiláctica o reacción alérgica seria, discontinuar la administración inmediatamente. (Ver sección Reacciones Adversas).

~~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.~~[8]

- ***Inmunosupresión***

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Todo tratamiento anti-FNT, incluido etanercept, puede afectar las defensas del huésped contra las infecciones y procesos malignos debido a que el FNT media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria celular. ~~Se han recibido informes de neoplasias (incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón) en diferentes localizaciones durante el período post-marketing.[9] No se ha dilucidado si el tratamiento con **Enbrel**® podría afectar el desarrollo y curso de las enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas. En la parte controlada de los estudios clínicos con antagonistas del FNT, se observaron más casos de linfomas entre los pacientes tratados con antagonistas del FNT 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 FNT. Además existe un mayor riesgo en la formación de linfomas en pacientes con artritis reumatoídea y enfermedad inflamatoria muy activa y de larga duración, que complica la estimación del riesgo. En base al conocimiento actual, no puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfomas y otros tumores en pacientes tratados con antagonistas del FNT.~~

- **Neoplasias y Desórdenes Linfoproliferativos**

Neoplasias Sólidas y Hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel, no melanoma)

Reportes de neoplasias afectando varios sitios han sido recibidos en período postmarketing.[15] En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas TNF, la mayoría de los casos han sido observados entre pacientes que están recibiendo antagonistas TNF comparados con pacientes control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara y el período de seguimiento de pacientes placebo fue más corto que para los pacientes que estaban recibiendo terapia con antagonista TNF. Más allá, hay un conocimiento incrementado de riesgo en pacientes con artritis reumatoídea de larga data, altamente activo, con enfermedad inflamatoria que complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de ensayos clínicos de artritis reumatoídea con etanercept, no tienen ni confirmado ni excluido un riesgo incrementado de neoplasias.[16]

Neoplasias (particularmente linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas fatales han sido reportadas entre niños y adolescentes quienes recibieron tratamiento con antagonistas TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores de manera concomitante.[17]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

Cáncer a la Piel

Cáncer a la piel melanoma y no-melanoma han sido reportados en pacientes tratados con antagonistas TNF incluyendo etanercept.[18] Se han informado muy infrecuentemente casos post-comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con 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 de etanercept, más casos de cáncer a la piel no-melanoma fueron observados en pacientes que estaban recibiendo etanercept comparados con pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis. [20]

- ***Reacciones hematológicas***

Se ha informado de escasos eventos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplástica, algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con **Enbrel**®[21]. Se debe tener precaución al tratar pacientes con **Enbrel**® 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 **Enbrel**®. Estos pacientes deben ser evaluados urgentemente, incluyendo un completo recuento sanguíneo; y de confirmarse la discrasia sanguínea, debe discontinuarse el uso de **Enbrel**®.

- ***Formación del autoanticuerpos***

El tratamiento con **Enbrel**® puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (ver sección Reacciones Adversas).

- ***Vacunas***

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 **Enbrel®** 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 atenuadas concomitantemente con etanercept. Es aconsejable, en la medida de lo posible, que los pacientes pediátricos estén al día con todas las inmunizaciones conforme al plan de vacunación vigente, antes de comenzar el tratamiento con Etanercept.

- ***Eventos en el SNC***

Aunque no se han desarrollado estudios clínicos evaluando la terapia de **Enbrel®** en pacientes con esclerosis múltiple, estudios de otros antagonistas FNT, en pacientes con esclerosis múltiple, han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. [12] Ha habido escasos informes postmarketing de desórdenes desmielinizantes en el SNC, en pacientes tratados con **Enbrel®** (ver sección Reacciones Adversas)[24,25] ~~la relación causal con la terapia de **Enbrel®** permanece incierta.~~ Además, ha habido pocos informes de polineuropatías periféricas desmienilizantes (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré).[26] Se recomienda una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio al prescribir **Enbrel®** en pacientes con desórdenes desmielinizantes en el SNC recientes o preexistentes[12], o en aquellos que se considere que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante[25].

- ***Insuficiencia cardiaca congestiva***

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 FNT-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 Enbrel®, tomando en consideración que la eliminación media de Enbrel® es ~~70~~ 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas.)[28]

  Se han informado pacientes que están recibiendo etanercept infecciones oportunistas, incluyendo infecciones de hongos invasiva, En algunos casos, hongos y otras infecciones oportunistas no se reconocen y esto ha resultado en demoras en un tratamiento apropiado, algunos resultando en muerte. En mucho de los informes, los pacientes también han recibido medicamentos concomitantes incluyendo imunosupresores.[9] En evaluación de pacientes por infecciones, un medico debe considerar los pacientes de riesgo para infecciones oportunistas relevantes. (ejemplo, micosis expuesta a endémica).

- **Tuberculosis**

  Tuberculosis (incluyendo presentación diseminada o extrapulmonar) han sido observadas en pacientes que están recibiendo agentes bloqueadores TNF, incluyendo etanercept. La tuberculosis puede ser debido a una reactivación de la infección TB latente o por una nueva infección.

  Antes de iniciar la terapia con Enbrel, en algunos pacientes el aumento de riesgo de tuberculosis deben ser evaluados por infecciones activas o latentes. La profilaxis de infecciones de tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel. Algunos pacientes cuyo resultado de tuberculosis latente fue negativo antes de recibir etanercept han desarrollado tuberculosis activa. Los médicos deben controlar que los pacientes que reciben etanercept no presenten signos y síntomas de tuberculosis activa, incluyendo los pacientes cuyo resultado de infección de tuberculosis latente fue negativo. Las directrices aplicables locales debieran ser consultadas. Los pacientes con RA (Artristis Reumatoidea) tienen una tasa aumentada de la infección de Tuberculosis, ~~No hay antecedentes si la terapia de Enbrel aumenta este riesgo.~~[17]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- **Reactivación del virus Hepatitis B**

Se han reportado la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en los pacientes que son los portadores crónicos de este virus que están recibiendo agentes anti-TNF incluyendo etanercept. La mayoría de estos informes han ocurrido en los pacientes que concomitantemente recibían 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 ante la evidencia de la infección HBV antes de iniciar la terapia anti-NF.[29]

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

Empeoramiento de hepatitis C
Se ha informado un 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

Ha habido reportes de hipoglicemia luego de la iniciación de etanercept en pacientes que están recibiendo medicación para la diabetes, necesitando una reducción en la medicación antidiabética en algunos de los pacientes.[30]

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Ha habido reportes de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept lo cual no es efectivo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Una relación causal con etanercept es incierta porque manifestaciones clínicas de inflamación intestinal también han sido observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil no tratados.[31]

7.- *EMBARAZO*

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Datos preclínicos de toxicidad peri- y postnatal de etanercept y los efectos de etanercept en fertilidad y desarrollo reproductivo en general no se encuentran disponibles.[32,33] Se han realizado estudios de toxicidad experimental, en ratas y conejos, en dosis dando como resultado niveles de exposición sistémica basados en AUC de Enbrel®, ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que en humanos en las dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanalmente y son aproximadamente 10 a 13 veces más altas en humanos en la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). No hay evidencia de daño al feto en ratas o conejos o neonatal debido a Enbrel® Estudios en reproducción animal no son siempre predictivos de humano.

8.- *LACTANCIA*

No se ha establecido el uso seguro de **Enbrel®** 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 PEDIATRICO*

Enbrel® **no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad** (ver secciones Indicaciones, dosificación y administración). Para obtener información de seguridad pediátrica específica con respecto a neoplasias, vacunaciones y enfermedades intestinales inflamatorias consultar la sección precauciones.

10.- *USO GERIATRICO*

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

11.- *INTERACCIONES*

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 *Advertencias*).[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 *Advertencias especiales*).[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 **Enbrel®** 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 **Enbrel®**[39]

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

12 *INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS DIAGNÓSTICOS*

-

13 *EFECTO EN LA EJECUCIÓN DE ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACION*

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

14 *ADICCIÓN Y DEPENDENCIA*

-

15 *REACCIONES ADVERSAS*

15.1 *Pacientes adultos*

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

Reacciones en el sitio de la inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con etanercept tuvieron una mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección ~~En estudios clínicos controlados, aproximadamente 37% de los pacientes tratados con **Enbrel®**, 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) en comparación con los pacientes tratados con placebo. ~~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 previos de inyección.

En la experiencia postmarketing, también se observó sangramiento y hematomas en el sitio de la inyección, en conexión con la terapia de **Enbrel®**[44,45]

Infecciones

Se ha informado de infecciones serias y fatales; los patógenos informados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. También se han informado infecciones oportunistas incluyendo infecciones fungoides, parasitarias (incluyendo protozoosis) y bacterianas (incluyendo Listeria y Legionella e infecciones de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

micobacterias atípicas) (consultar las *precauciones* y *Advertencias especiales*).[¡Error! Marcador no definido.,46,47]

En estudios controlados de pacientes con artritis reumatoídea y artritis psoriática, la tasa de informes de infecciones graves (fatales, amenaza de vida o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos) y los con infecciones menos serias, fueron similares con placebo o **Enbrel**® 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 **Enbrel**® 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 **Enbrel**®.~~

~~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.~~[42]

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

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~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

~~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 *precauciones*).

Formación de Autoanticuerpos

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

Se han descrito casos raros[49] de pacientes, incluyendo pacientes con artritis reumatoídea de factor reumatoídeo positivo, que desarrollaron nuevos autoanticuerpos junto con síndrome lupoide [41,42] 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 testearon en múltiples puntos de tiempo por anticuerpos a **Enbrel**®. La proporción de anticuerpos receptores FNT 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla de efectos indeseados sospechosos, basada en estudios clínicos y/o reportes postmarketing

Sistema	*Reacción adversa*
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente:	Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel)[52]
Infrecuente:	Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infección parasitaria)[53]
Raro:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones invasivas fungoides, bacterianas y de micobacterias atípicas y Legionella) (Ver sección 5)[54]
Se desconoce:	Listeria[55], reactivación de hepatitis B[127]
Neoplasma benigno, maligno y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)	
Infrecuente:	Cáncer de piel no melanoma¡Error! Marcador no definido. (consultar la sección 6)
Raro:	Melanoma (Ver sección 6)¡Error! Marcador no definido.
Se desconoce:	Carcinoma de células de Merkel (Ver sección 6)¡Error! Marcador no definido.
Trastornos ~~del sistema hemolinfático~~ de la sangre y el sistema linfático	
Infrecuente:	Trombocitopenia[56]
Raro:	Anemia,[57] leucopenia,[58] neutropenia,[59] pancitopenia[60] (Ver sección 6)
Muy Raro:	Anemia aplásica[60] (Ver sección 6)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Sistema	*Reacción adversa*
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuente:	Reacciones alérgicas[61] (*Ver Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, a continuación*), formación de autoanticuerpos[51]
Infrecuente	Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis ANCA positiva)[62,63,64]
Raro:	Alergia grave/reacciones anafilácticas[65] (incluyendo angioedema,¡Error! Marcador no definido. broncoespasmo[65])
Se desconoce:	Síndrome de activación macrofágica[66]
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Frecuente:	Fiebre[67]
Trastornos del sistema nervioso	
Raros:	Convulsiones,[68] eventos de SNC desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple y condiciones desmielinizantes localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa (consultar sección 6)¡Error! Marcador no definido..¡Error! Marcador no definido.
Trastornos oculares	
Infrecuente:	Uveítis[69], escleritis[70]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Sistema	*Reacción adversa*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Infrecuente:	Enfermedad de pulmón intersticial (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)[71]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Prurito[72]
Infrecuente:	Erupción,[73] urticaria,¡Error! Marcador no definido. psoriasis (nuevo comienzo o exacerbación, incluyendo todos los sub-tipos) y erupción psoriasiforme[74]
Raro:	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica),[75] síndrome de Stevens-Johnson,[76] eritema multiforme[77]
Muy Raro:	Necrólisis epidérmica tóxica¡Error! Marcador no definido.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Raro:	Lupus eritematoso cutáneo subagudo,¡Error! Marcador no definido. lupus eritematoso discoide,¡Error! Marcador no definido. síndrome lupoide¡Error! Marcador no definido.,¡Error! Marcador no definido.

Trastornos cardíacos

Raro:	Se han presentado informe de exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva¡Error! Marcador no definido.

Trastornos hepatobiliares

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

13.3 ***Pacientes Pediátricos***

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

- **Artritis idiopática juvenil**

Los pacientes con artritis crónica juvenil tratados con **Enbrel®**, 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, generalmente fueron moderadas y consistentes con aquellas comúnmente vistas en poblaciones pediátricas ambulatorias.

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

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

- **Psoriasis en placas pediátrica**

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

16 *SOBREDOSIS*

La dosis máxima tolerada de **Enbrel®** no ha sido establecida en humanos. Se administró una dosis intravenosa única de hasta 60 mg/ m^2 a voluntarios sanos, en un estudio de endotoxemia, sin evidencia de toxicidad dosis dependiente.[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]

Enbrel® no indujo signos notables de toxicidad o letalidad en ratones o ratas, siguiendo una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o una dosis simple intravenosa de 1.000

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

mg/kg.[83,84,85,86] **Enbrel®** 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]

No se observó toxicidad dosis limitante durante los trabajos clínicos de pacientes con artritis reumatoídea.[3]

No se observaron toxicidades que limitaban la dosis durante los estudios clínicos de pacientes con artritis reumatoide.+¡Error! Marcador no definido.

No se conoce un antídoto para **Enbrel®**.

17 *MODO DE ACCION*

El Etanercept es una forma dimérica soluble del receptor TNF p75 (factor de necrosis tumoral) que se puede unir a dos moléculas de TNF. El Etanercept inhibe la unión de ambos TNF (TNF_α) y la linfotoxina alfa [LTα] (TNF_β) a los receptores de superficie celular del TNF, con lo que deja al TNF biológicamente inactivo y previene las respuestas celulares mediadas por el TNF.[89] El TNF es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes adultos con artritis reumatoide. [90] El TNF y la LTα se expresan en pacientes con artritis idiopática juvenil. [91]
Los niveles elevados del TNF se encuentran en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática. [92] En la psoriasis en placa, la infiltración de células inflamatorias incluyendo las células T conduce a aumento de los niveles del TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no afectada. Dos receptores distintos para el TNF (TNFRs), una proteína 55 kilodalton (p55) y una proteína de 75 kilodalton (p75) existen de forma natural como moléculas monoméricas en las superficies celulares y en formas solubles. [93] La actividad biológica del TNF depende de la unión a cualquier receptor de la superficie celular. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el factor de necrosis tumoral. [94] El Etanercept inhibe la actividad del TNF in vitro y se ha demostrado que afecta varios modelos animales de inflamación, como la artritis inducida por colágeno en ratones.[95]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~18~~ FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA ~~*ARTRITIS REUMATOIDEA EN ADULTOS*~~

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados randomizados en adultos con artritis reumatoide, 3 estudios en la artritis juvenil idiopática, 1 estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, 4 estudios en adultos con espondilitis anquilosante, 3 estudios en adultos con psoriasis en placa y 2 estudios en individuos pediátricos con psoriasis en placas

~~En un estudio clínico randomizado, doble ciego, 234 pacientes con AR activa recibieron 10 ó 25 mg de **Enbrel**® o placebo subcutáneamente, dos veces a la semana por 6 meses.[24] Los pacientes eran ≥ 18 años de edad y que habían fracasado a la terapia con al menos 1 pero 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 **Enbrel**® 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 **Enbrel**® 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.~~

- **Artritis Reumatoide**

La eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo.[96] El estudio evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa en quienes había fracasado el tratamiento con al menos uno, pero no más de cuatro, fármacos

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Las dosis de 10 mg ó 25 mg de Enbrel o placebo se administraron por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide usando los criterios de respuesta (ACR) del American Collage of Rheumatology.

Las respuestas al ACR 20 y 50 fueron mayores en pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses, respectivamente; ACR 50: Enbrel 41% y 40%, placebo 8% y 5% a 3 y 6 meses, respectivamente; p <0,01 Enbrel versus placebo en todos los puntos de tiempo para ambas respuestas al ACR 20 y ACR 50).

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

Después de la interrupción de Enbrel, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción de tratamiento con Enbrel después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de estudios abiertos. Las respuestas duraderas continuadas se han visto por hasta 10 años en ensayos de tratamiento abierto de extensión cuando los pacientes recibieron Enbrel sin interrupción.[97]

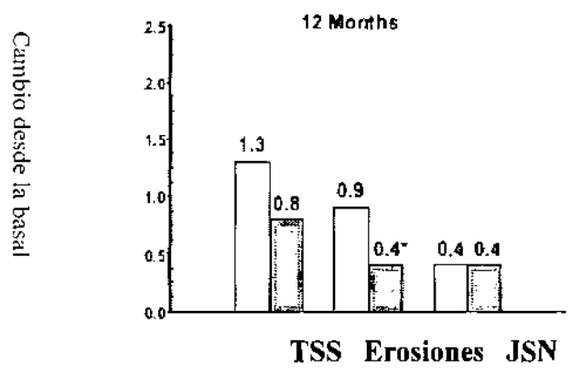
La eficacia de Enbrel se comparó con el metotrexato en un segundo estudio randomizado, controlado con activo con evaluaciones radiográficas ciegas como punto final primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (duración menor de 3 años) que nunca habían recibido tratamiento con metotrexato.[98] Las dosis de 10 mg o 25 mg de Enbrel se administran SC dos veces por semana durante un máximo de 24 meses. Las

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

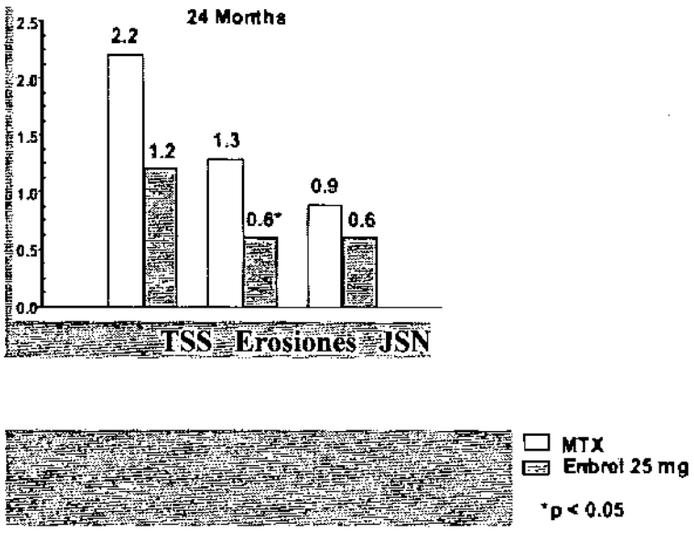
En este estudio, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio en la Puntuación Total de Sharp (TSS) y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN). Las radiografías de manos / muñecas y pies se leyeron en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

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



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



En otro estudio controlado con activo, doble ciego, randomizado, se evaluó la eficacia clínica, seguridad y la evolución radiográfica en los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg por semana, dosis media de 20 mg), y de la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años duración (media de 5 años) que tenían al menos una respuesta satisfactoria al menos con 1 droga antirreumática modificadora de la enfermedad (DMARD), excepto el metotrexato.[99]

Los pacientes con Enbrel en combinación con el grupo de terapia con metotrexato fueron significativamente superiores al ACR 20, ACR 50, ACR 70 y la mejoría en el puntaje del DAS y HAQ a las 24 y 52 semanas que en cualquiera de los pacientes de los grupos de terapia individual (los resultados se muestra en la tabla de abajo). Importantes ventajas para Enbrel en combinación con metotrexato en comparación con la monoterapia con Enbrel y la monoterapia con metotrexato se observó después de 24 meses.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Punto Final	Metotrexato (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel+Metotrexato (n=231)
Respuestas ACR[a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5%†,ϕ
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2%†,ϕ
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8%†,ϕ
DAS			
Puntaje basal[b]	5.5	5.7	5.5
Puntaje semana 52[b]	3.0	3.0	2.3†,ϕ
Remisión[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Basal	1.7	1.7	1.8
Semana 52	1.1	1.0	0.8†,ϕ

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el estudio fueron considerados como no respondedores.
b: Los valores para el Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS) son medios.
c: La remisión se define como DAS <1,6.
Comparación de pares valores p: † = p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs metotrexato y ϕ= p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

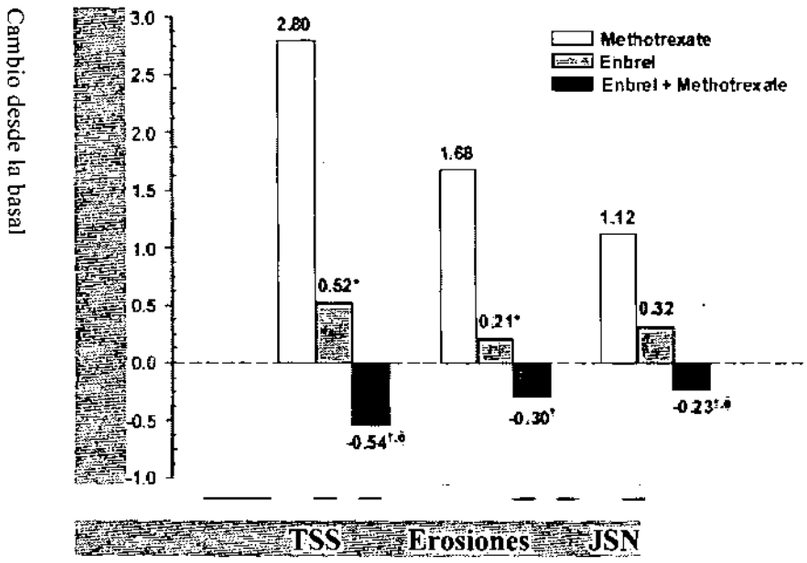
---

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL vs METOTREXATO vs ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN (RESULTADOS A 12 MESES)



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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

La seguridad y eficacia de Enbrel 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg), administrado una vez por semana fue evaluado en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 420 pacientes con AR.[100] En este estudio, 53 los pacientes recibieron placebo; 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez por semana, y recibieron 153 pacientes Enbrel 25 mg dos veces por semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento con Enbrel fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a signos y síntomas de artritis reumatoide; la información en la semana 16 no mostró comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

ARTRITIS REUMATOIDEA JUVENIL DE CURSO POLIARTICULAR

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 pacientes (74%), demostraron una respuesta clínica y entraron a la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%), que permanecían con **Enbrel®** experimentaron una exacerbación de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) que recibían placebo (p = 0,007). Desde el inicio de la parte 2, el tiempo medio de estallido fue ≥116 días para los pacientes que recibieron **Enbrel®** y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. Cada componente del set central de criterios de ARJ se empeoró en el brazo que recibió placebo y permaneció estable o mejoró en el brazo que continuó con **Enbrel®**. Los datos sugirieron la posibilidad de una tasa de estallido mayor entre aquellos pacientes con una ESR basal mayor. De los pacientes que demostraron una respuesta clínica a los 90 días y entraron a la parte 2 del estudio, algunos de los pacientes que permanecían con **Enbrel®** continuaron su mejoría desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que aquellos que recibieron placebo no mejoraron la enfermedad.

En un estudio 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 JIA, la mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de ACR Pedi 30 y demostraron mejoría clínica en criterios secundarios como el número de articulaciones débiles y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de JIA.[122]

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

La seguridad a largo plazo de la monoterapia con etanercept (n=103), etanercept más metotrexato (n=294) o la monoterapia con metotrexato (n=197) fue evaluada hasta para 3 años en un registro de 594 niños de 2 a 18 años con artritis idiopática juvenil, 39 de los cuales tenían

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

de 2 a 3 años. En general, las infecciones más comúnmente informadas en pacientes tratados con etanercept en comparación con sólo metotrexato (3,8 versus 2%) y las infecciones asociadas al uso de etanercept fueron de naturaleza más graves.

- **Artritis psoriásica en Adultos**

La eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica.[101] Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones sensibles) en al menos una de las formas siguientes: (1) interfalángicas distales (DIP), (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de la psoriasis), (3) La artritis mutilante, (4) la artritis psoriásica asimétrica, o (5) símil a espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión de calificación ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINES (86%), los DMARDs (80%) y los corticosteroides (24%). Los pacientes actualmente en tratamiento con metotrexato (estables durante ≥ 2 meses) pudieron continuar a una dosis estable de ≤ 25 mg / semana de metotrexato. Las dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de estudios de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o el placebo se administraron SC dos veces por semana durante 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podían entrar en un estudio abierto de extensión a largo plazo con una duración total de hasta 2 años.

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

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO

	Porcentaje de pacientes	
Respuesta a artritis psoriasica	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]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Mes 6	1	9[c]
PsARC		
Mes 3	31	72[b]
Mes 6	23	70[b]

a: 25 mg de Enbrel SC dos veces a la semana
b: p<0.001 Enbrel vs placebo
c: p≤0.01, Enbrel vs placebo

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

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

CAMBIO MEDIO(S) ANUALIZADOS DESDE LA BASAL EN EL PUNTAJE TOTAL DE SHARP

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

SE=error estándar
A: p=0.0001

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

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

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

- **Adultos con espondilitis anquilosante**

La eficacia de Enbrel en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 estudios randomizados, doble ciego, que compararon la administración dos veces por semana de 25 mg de Enbrel con placebo.[102,103,104] Un total de 401 pacientes fueron enrolados, de los cuales 203 fueron tratados con Enbrel. El mayor de estos ensayos (n = 277) de pacientes incluidos que tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían espondilitis anquilosante activa definida por la escala analógica visual (EVA) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de EVA ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente, promedio de los valores de VAS para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas en el índice funcional para la Espondilitis Anquilosante de Batb (BASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AINES o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. Los pacientes con anquilosis completa de la columna no se incluyeron en el estudio. Las dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de estudios de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo fueron administra por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

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

En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel resultó en mejorías significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las 2 semanas después del inicio del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

a: p<0.001, Enbrel v/s placebo
b: p=0.002, Enbrel v/s placebo

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

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

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

- **Adultos con Psoriasis en Placas**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

El Estudio 2 evaluó a 652 pacientes con psoriasis en placa crónica empleando los mismos criterios de inclusión que el Estudio 1, con el agregado de un índice mínimo de área y severidad de la psoriasis (PASI) de 10 en el momento de la selección[107]. Enbrel® 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 Enbrel® mencionadas. Luego 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel® (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activo continuaron con la misma dosis a la que habían sido originalmente asignados en forma aleatoria hasta la semana 24 con la dosis con la que inicialmente fueron 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RESPUESTAS DE PACIENTES CON PSORIASIS EN ESTUDIOS 2 Y 3

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

*p≤ 0.0001 comparado con placebo

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

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

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

El Estudio 2 también tuvo un período libre de droga durante el cual se suspendió el tratamiento a los pacientes que alcanzaron una mejoría PASI de por lo menos el 50% en la semana 24. Se mantuvo observación de los pacientes durante este período por la aparición de rebote (PASI ≥150% del basal) y el lapso hasta una recaída (definida como una pérdida de por lo menos la mitad de la mejoría lograda entre la visita basal y la semana 24). Durante el 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 brotes de rebote ni eventos adversos serios relacionados con la psoriasis. Se obtuvieron algunos indicios como para avalar un beneficio de la reanudación del tratamiento con Enbrel® en pacientes que respondieron inicialmente al mismo.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

los pacientes que recibieron 25 mg dos veces por semana durante todo el estudio, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 y 36.

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

- **Pacientes pediátricos con psoriasis en placa**

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

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

Resultados en psoriasis en placas en pediatría a las 12 semanas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

	Enbrel 0.8 mg/kg una vez a la semana (N=106)	Placebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60(57%)[a]	12(11%)
PASI 50, n (%)	79(75%)[a]	24(23%)
sPGA "claro" o "mínimo," n (%)	56(53%)[a]	14(13%)

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

Después del período de tratamiento de 12 semanas doble ciego, todos los pacientes que entraron en el período abierto recibieron Enbrel 0.8 mg / kg (hasta 50 mg) una vez por semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante el período abierto fueron similares a las observadas en el período doble ciego.

Durante un período de retiro randomizado, significativamente más pacientes re-randomizados a placebo experimentaron recurrencia de la enfermedad (perdida de la respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes randomizados nuevamente a Enbrel. Con terapia continua, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.[80]

La seguridad y efectividad a largo plazo de Enbrel 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez por semana fueron evaluadas en un estudio de extensión de etiqueta abierta de 181 individuos pediátricos durante 2 años más allá del estudio de 48 semanas discutido anteriormente. La experiencia a largo plazo con Enbrel fue en general comparable al estudio original de 48 semanas y no reveló ningún descubrimiento nuevo con respecto a su seguridad.

19 *FARMACOCINETICA*

- ***Absorción***

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- ***Distribución***

Después de una dosis única subcutánea de 25 mg de **Enbrel®**, la concentración sérica, máxima promedio, observada en voluntarios sanos fue de 1.65 ± 0.66 µg/ml y el área bajo la curva fue ~~2,35~~ 235 ± 96.6 µg.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 ± 9.4 L.[111]

Después de la dosificación continua de pacientes con artritis reumatoídea (n=25) con **Enbrel®** por 6 meses, con 25 mg dos veces a la semana, el nivel medio observado fue de 3.0 µg/ml (rango 1,7 a 5.6 µ/ml). En base a la información disponible, los pacientes pueden experimentar un aumento de 2 a 5 veces en los niveles séricos con dosis repetidas.[39]

- ***Eliminación***

Enbrel® es eliminado lentamente del cuerpo[111,112]. La vida media de eliminación es larga, aproximadamente ~~70~~ 80 horas[28].

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

La radioactividad es eliminada en la orina después de la administración de **Enbrel®** radioetiquetado a pacientes y voluntarios.[113]

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- ***Género***

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

- ***Relación Concentración /Efecto***

Concentraciones séricas en estado estable de 1 a 2 mg/l de **Enbrel®** están asociadas con efectos óptimos, las que se obtienen con dosis de 25 mg dos veces a la semana.[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 *INFORMACION DE SEGURIDAD PRECLINICA*

- ***Carcinogenicidad***

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

- ***Mutagenicidad***

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

- ***Deterioro de la Fertilidad***

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

21 *COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES*

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

22 *MANIPULACION*

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.~~

~~No se debe agregar otros medicamentos a la solución.~~
~~No filtrar la solución durante la administración.~~

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

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

Ver también folleto de información al paciente.

23 *ALMACENAMIENTO Y PERIODO DE EFICACIA*

Almacenar refrigerado entre 2° y 8°C antes de la reconstitución
No congelar.
Después de refrigerar, se debe esperar que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectar.
No utilizar una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el estuche.
Mantener la jeringa prellenada en su estuche con el fin de protegerla de la luz.[105,106]

24 *ELIMINACION*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

II. SOLUCIÓN EN JERINGA PRELLENADA

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

Esta inyección no debiera ser mezclada con otros medicamentos.

Paso 1: Poniéndose a punto para la inyección

1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. Retire del refrigerador el estuche que contiene las jeringas prellenadas y ubíquelas en una superficie de trabajo lisa. Remueva una jeringa prellenada y una toallita con alcohol y ubíquelas en la superficie de trabajo. No agite la jeringa prellenada de Enbrel®. Devuelva al refrigerador el estuche que contenga cualquier remanente de jeringas prellenadas (2° a 8°C).
   Si usted tiene cualquier consulta sobre el almacenamiento, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico para mayores instrucciones.
3. Chequee la fecha de expira en la jeringa prellenada. Si la fecha de expira ha pasado, no use la jeringa prellenada y contacte a su farmacéutico para asistencia.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

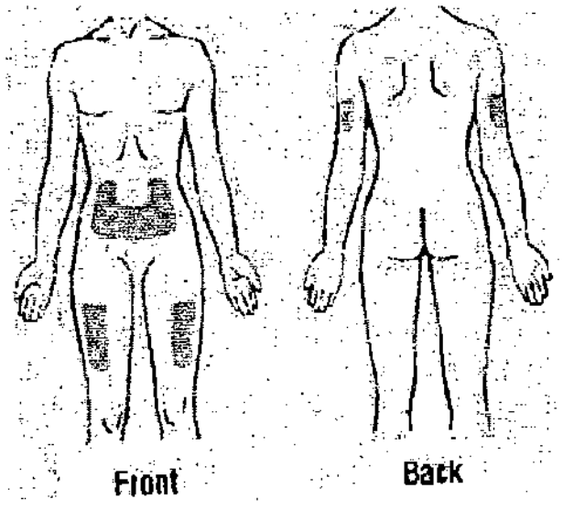
4. Espere 15 a 30 minutos para permitir que Enbrel alcance temperatura ambiente. No remueva la cubierta de la jeringa mientras permite que alcance temperatura ambiente. No caliente Enbrel® de ninguna otra forma (por ejemplo, no calentar en microonda o con agua caliente).
5. Reúna los suministros adicionales que necesitará para la inyección. Estos incluyen una toallita embebida en alcohol y algodón o gasa.
6. Lave sus manos con jabón y agua caliente.
7. Asegúrese que la solución en la jeringa prellenada, esté clara, incolora o amarillo pálido y prácticamente libre de partículas visibles. Si no, no inyecte la solución. Use una jeringa prellenada de Enbrel® diferente luego contacte a su farmacéutico para asistencia.

Paso 2: Eligiendo el sitio de Inyección

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



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

Paso 3: Inyectando la Solución de Enbrel®

1. Limpie el lugar donde se inyectará el Enbrel con una toallita embebida en alcohol de forma circular. NO toque el área antes de colocar la inyección.

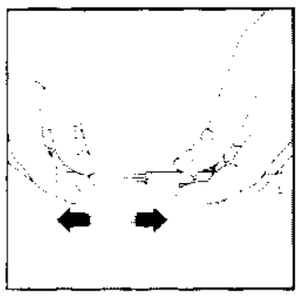
2. Tome la jeringa prellenada de su superficie de trabajo lisa. Sostenga la jeringa prellenada con una mano y tire la cubierta de la aguja hacia fuera (Ver diagrama 2). Tenga cuidado de no doblar o torcer la cubierta cuando la saca para evitar dañar la aguja.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

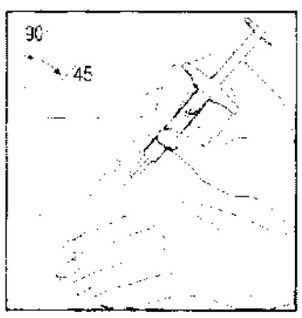
Diagrama 2



3. Limpie el sitio donde Enbrel® va a ser inyectado con una toallita embebida en alcohol, usando movimientos circulares. No toque esta área nuevamente antes de aplicar la inyección.
4. ~~Cuando el área limpiada de la piel esté seca, pellizque y sostenga fuertemente con una mano. Con la otra mano sostenga la jeringa en un ángulo de 45° con la piel (Ver diagrama 3).~~ Con un movimiento rápido y corto, presione la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y 90°. Con la experiencia, encontrará el ángulo más cómodo para usted (ver Diagrama 3). Tenga cuidado de no introducir la aguja muy lentamente o con mucha fuerza.

~~5. Con un rápido y corto movimiento inserte la aguja en la piel.~~

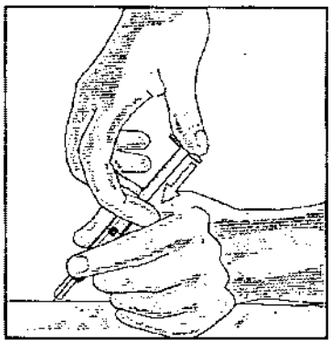
Diagrama 3



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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Diagrama 4



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

Paso 4: Disposición de los suministros

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

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

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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.

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