

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/0,5 mL jeringa prellenada

NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL jeringa prellenada

NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL lápiz autoinyector prellenado de un solo uso

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Nepexto 25 mg** solución inyectable en jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene 25 mg de etanercept.

**Nepexto 50 mg** solución inyectable en jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene 50 mg de etanercept.

**Nepexto 50 mg** solución inyectable en lápiz autoinyector prellenado de un solo uso

Cada lápiz prellenado contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) humano, p75 Fc, producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de mamíferos en células de ovario de hámster chino (CHO)

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable).

La solución es de transparente a opalescente, de incolora a amarilla y se formula a un pH de 6,3 ± 0,2. La osmolalidad es 310 ± 30 mOsm/kg.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

*Artritis Reumatoide*

**Nepexto** en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos **que modifican** la enfermedad, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Nepexto se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea **apropiado**.

Nepexto también está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide **progresiva, activa y grave** en adultos **que** no **han sido** tratados previamente con metotrexato.

**Nepexto, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.**

### *Artritis idiopática juvenil*

**Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.**

**Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.**

**Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.**

### *Artritis psoriásica*

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

### *Espondiloartritis axial*

#### **Espondilitis anquilosante**

**Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.**

#### **Espondiloartritis axial no radiográfica**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

*Psoriasis en placas*

**Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)**

*Psoriasis pediátrica en placas*

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

**4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con **Nepexto** debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil (JIA), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis en placas pediátrica. Los pacientes tratados con **Nepexto** deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente.

**Nepexto** está disponible en concentraciones de 25 y 50 mg.

**Posología**

*Artritis Reumatoide*

La dosis recomendada es 25 mg de etanercept administrado dos veces por semana. Alternativamente, se ha demostrado que 50 mg administrados una vez a la semana es una dosis segura y eficaz (ver Sección 5.1).

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*

La dosis recomendada es 25 mg de etanercept administrado dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que generalmente se logra una respuesta clínica dentro de las 12 semanas de tratamiento. La terapia continua debe reconsiderarse cuidadosamente en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL*****Psoriasis en placas***

La dosis recomendada de etanercept es 25 mg administrados dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana. Alternativamente, se puede usar una dosis de 50 mg administrada dos veces por semana durante un máximo de 12 semanas y, si es necesario, continuar con una dosis de 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con **Nepexto** debe continuar hasta que se logre la remisión, por un período de hasta 24 semanas. La terapia continua más allá de las 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver Sección 5.1). El tratamiento debe suspenderse en pacientes que no muestren respuesta después de 12 semanas. Si está indicado un nuevo tratamiento con **Nepexto**, se deben seguir las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana.

**Poblaciones especiales*****Insuficiencia renal y hepática***

No se requiere ajuste de dosis.

***Población geriátrica***

No se requiere ajuste de dosis. La posología y la administración son las mismas que para los adultos de 18 a 64 años.

***Población pediátrica***

**Nepexto** solo está disponible como jeringa prellenada de 25 mg, jeringa prellenada de 50 mg y lápiz prellenado de 50 mg. Por lo tanto, no es posible administrarlo a pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 25 mg o 50 mg. Los pacientes pediátricos que requieran una dosis diferente a 25 mg o 50 mg completos no deben recibir **Nepexto**. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con etanercept que ofrezcan dicha opción.

La dosis de etanercept se basa en el peso corporal de los pacientes pediátricos. Pacientes que pesen menos de 62,5 kg deben dosificarse con precisión sobre una base de mg/kg utilizando el polvo y el disolvente para solución inyectable o las presentaciones de polvo para reconstituir una solución inyectable (ver a continuación la dosificación para indicaciones específicas). Los pacientes que pesen 62,5 kg o más pueden recibir una dosis con una jeringa prellenada de dosis fija o un lápiz prellenado.

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de etanercept en niños menores de 2 años de edad. No se dispone de datos.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### *Artritis reumatoide juvenil idiopática*

La dosis recomendada es 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), administrada dos veces por semana como inyección subcutánea con un intervalo de 3-4 días entre dosis o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrada una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestran respuesta después de 4 meses. Un vial de concentración de 10 mg puede ser más apropiado para la administración a niños con artritis juvenil idiopática por debajo de 25 kg de peso corporal.

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, datos de seguridad limitados de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y niños de 4 años en adelante, cuando se administra una dosis semanal de 0,8 mg/kg por vía subcutánea (ver Sección 5.1).

En general, no existe un uso aplicable de etanercept en niños menores de 2 años en la indicación de artritis idiopática juvenil.

### *Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años)*

La dosis recomendada es 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un máximo de 24 semanas. El tratamiento debe suspenderse en pacientes que no muestren respuesta después de 12 semanas.

Si está indicado un nuevo tratamiento con **Nepexto**, se deben seguir las pautas anteriores sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, no existe un uso aplicable de etanercept en niños menores de 6 años en la indicación de psoriasis en placas.

### **Forma de administración**

**Nepexto** se administra por vía subcutánea (ver Sección 6.6).

En el prospecto, Sección 7, “Instrucciones de uso”, se proporcionan instrucciones completas de administración.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Sección 6.1. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con **Nepexto** no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluidas infecciones crónicas o localizadas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse (o indicarse) claramente en el expediente del paciente.

#### **Infecciones**

Los pacientes deben ser evaluados en busca de infecciones antes, durante y después del tratamiento con **Nepexto**, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación de etanercept es de aproximadamente 70 horas (rango de 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones severas, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas, incluidas infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis, con el uso de etanercept (ver Sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluido protozoos). En algunos casos, no se han reconocido determinadas infecciones micóticas y otras infecciones oportunistas, lo que provoca el retraso del tratamiento adecuado y, a veces, la muerte. Al evaluar a los pacientes en busca de infecciones, se debe considerar el riesgo de sufrir infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con **Nepexto** deben ser controlados de cerca. Se debe interrumpir la administración de **Nepexto** si un paciente desarrolla una infección severa. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben tener cuidado al considerar el uso de **Nepexto** en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones, como diabetes avanzada o mal controlada.

#### ***Tuberculosis***

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluida la tuberculosis miliar y la tuberculosis de localización extrapulmonar, en pacientes tratados con etanercept.

Antes de iniciar el tratamiento con **Nepexto**, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tuberculosis activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir un historial médico detallado con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con tuberculosos y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección apropiadas, es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax, en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Se recomienda que la realización de estas pruebas se registre en la tarjeta de alerta para el paciente. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados falsos negativos de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con **Nepexto**. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), el tratamiento debe iniciarse con terapia antituberculosa antes del inicio de **Nepexto** y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance beneficio/riesgo de la terapia con **Nepexto** debe considerarse muy cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes para que busquen consejo médico si aparecen signos y/o síntomas sugestivos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con **Nepexto**.

### ***Reactivación de la hepatitis B***

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido antagonistas del TNF concomitantemente, incluido etanercept. Esto incluye informes de reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron anti-HBc positivo pero HBsAg negativo.

Los pacientes deben someterse a pruebas de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con **Nepexto**. Para los pacientes que dan positivo en la prueba de infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al administrar **Nepexto** a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe vigilar a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varias semanas después de finalizar el tratamiento. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con terapia antiviral junto con la terapia con antagonistas del TNF. En pacientes que desarrollen infección por VHB, se debe interrumpir **Nepexto** e iniciar una terapia antiviral eficaz con el tratamiento de soporte adecuado.

### ***Empeoramiento de hepatitis C***

Se han notificado casos de empeoramiento de hepatitis C en pacientes que reciben etanercept. **Nepexto** debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de hepatitis C.

### ***Tratamiento concurrente con anakinra***

La administración simultánea de etanercept y anakinra se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones severas y neutropenia en comparación con etanercept solo. Esta combinación no ha demostrado un mayor beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de **Nepexto** y anakinra (ver secciones 4.5 y 4.8).

### ***Tratamiento concurrente con abatacept***

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en un aumento de la incidencia de eventos adversos severos. Esta combinación no ha demostrado un mayor beneficio clínico; no se recomienda dicho uso (ver Sección 4.5).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### *Reacciones alérgicas*

Se han notificado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria. Se han producido reacciones severas. Si se produce alguna reacción alérgica o anafiláctica severa, se debe interrumpir inmediatamente la terapia con **Nepexto** e iniciar el tratamiento adecuado.

### *Inmunosupresión*

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido etanercept, afecten las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares. En un estudio de 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambios en el recuento de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente la terapia con **Nepexto** y ser considerados para un tratamiento profiláctico con inmunoglobulina contra la varicela zoster.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión.

### *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excepto cánceres de piel). En el período de post comercialización se han recibido notificaciones de diversas neoplasias, incluyendo linfoma y carcinoma de mama y pulmón (ver Sección 4.8).

En los grupos controlados de ensayos clínicos de antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes de control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara y el período de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los que recibieron terapia con antagonistas del TNF. Se han notificado, post comercialización, casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con componente inflamatorio de larga duración y muy activo, lo que complica la estimación del riesgo.

Según los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias malignas hematopoyéticas o sólidas en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar la terapia con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de malignidad o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una malignidad.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años), incluido etanercept, en el contexto de post comercialización. Aproximadamente en la mitad de los casos se trató de linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron algunas raras típicamente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel. Se han notificado casos de melanoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido etanercept. Se han notificado con muy poca frecuencia casos de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept, posteriores a la comercialización del producto. Se recomienda un examen periódico de la piel para todos los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de los ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes de control, particularmente en pacientes con psoriasis.

### ***Vacunas***

No se deben administrar vacunas vivas al mismo tiempo que **Nepexto**. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben etanercept. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con artritis psoriásica, 184 sujetos también recibieron una vacuna antineumocócica polisacárido multivalente en la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept pudieron mostrar una eficaz respuesta inmune de células B a la vacuna de polisacáridos neumocócicos, aunque los títulos en conjunto fueron moderadamente más bajos y pocos pacientes tuvieron aumentos del doble en los títulos, en comparación con los pacientes que no recibieron etanercept. Se desconoce la importancia clínica de este evento.

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

El tratamiento con **Nepexto** puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes (ver Sección 4.8).

### ***Reacciones hematológicas***

Se han notificado casos raros de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplásica, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con etanercept. Se debe tener precaución en pacientes tratados con **Nepexto** que tengan antecedentes de discrasias sanguíneas. Se debe advertir a todos los pacientes y padres/cuidadores que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado y palidez) mientras toman **Nepexto**, deben buscar atención médica inmediata. Estos pacientes deben ser investigados con urgencia, incluido un hemograma completo; si se confirman discrasias sanguíneas, se debe suspender **Nepexto**.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### *Desórdenes neurológicos*

Ha habido informes de raros trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept (ver Sección 4.8). Además, ha habido informes muy raros de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han realizado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluida una evaluación neurológica, cuando se prescribe **Nepexto** a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de inicio reciente, o a aquellos que se considera que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante.

### *Terapia de combinación*

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes con artritis reumatoide, la combinación de etanercept y metotrexato no produjo resultados de seguridad inesperados, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administró en combinación con metotrexato fue similar a los perfiles informados en los estudios de etanercept y de metotrexato en monoterapia. Se están realizando estudios a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de etanercept en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

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

### *Insuficiencia renal y hepática*

Según datos farmacocinéticos (ver Sección 5.2), no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática; la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

### *Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)*

Los médicos deben tener cuidado al usar **Nepexto** en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Ha habido informes post comercialización de empeoramiento de la CHF, con y sin factores desencadenantes identificables, en pacientes que usan etanercept. También ha habido informes raros (< 0,1%) de CHF de nueva aparición, que incluyen pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años. Dos grandes ensayos clínicos que evaluaban el uso de etanercept en el tratamiento de la CHF se interrumpieron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la CHF en los pacientes asignados al tratamiento con etanercept.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### *Hepatitis alcohólica*

En un estudio de Fase II aleatorizado y controlado con placebo, 48 pacientes hospitalizados fueron tratados con etanercept o placebo por hepatitis alcohólica de moderada a severa; etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los tratados con la droga fue significativamente mayor después de 6 meses. En consecuencia, **Nepexto** no debe utilizarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución al usar **Nepexto** en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a severa.

### *Granulomatosis de Wegener*

Un ensayo controlado con placebo, en el que se trató a 89 pacientes adultos con etanercept además de la terapia estándar (incluida ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) durante una mediana de duración de 25 meses, no ha demostrado que etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias malignas no cutáneas de varios tipos fue significativamente mayor en los pacientes tratados con etanercept que en el grupo de control. No se recomienda **Nepexto** para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

### *Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes*

Se han notificado casos de hipoglicemia tras el inicio de etanercept en pacientes que reciben medicamentos para la diabetes, lo que requiere una reducción de los medicamentos antidiabéticos en algunos de estos pacientes.

### *Poblaciones especiales*

Adultos mayores. En los estudios de Fase 3 en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no se observaron diferencias generales en los eventos adversos, efectos adversos severos e infecciones severas en pacientes de 65 años o más que recibieron etanercept, en comparación con pacientes más jóvenes. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y se debe prestar especial atención con respecto a la aparición de infecciones.

Población pediátrica. Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con etanercept (ver **Vacunas** en página 8).

*Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA):* Se han notificado casos de IBD y uveítis en pacientes con JIA tratados con etanercept (ver Sección 4.8).

**Nepexto** contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### *Tratamiento concurrente con anakinra*

Se observó que los pacientes adultos tratados con etanercept y anakinra tenían una tasa más alta de infecciones severas en comparación con los pacientes tratados con etanercept o anakinra en monoterapia (datos históricos).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes adultos que recibieron metotrexato de base, se observó que los sujetos tratados con etanercept y anakinra tenían una tasa más alta de infecciones severas (7%) y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación de etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda.

### *Tratamiento concurrente con abatacept*

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en un aumento de la incidencia de eventos adversos severos. Esta combinación no ha demostrado un mayor beneficio clínico; no se recomienda dicho uso (ver Sección 4.4).

### *Tratamiento concurrente con sulfasalazina*

En un estudio clínico de pacientes adultos que estaban recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina, a la que se añadió etanercept, los pacientes del grupo de la combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina como monoterapia. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Los médicos deben tener cuidado al considerar la terapia combinada con sulfasalazina.

### *Sin interacciones*

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando se administró etanercept con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Ver Sección 4.4 para consejos de vacunación.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en estudios con metotrexato, digoxina o warfarina.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### *Mujeres en edad fértil*

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar embarazarse durante el tratamiento con **Nepexto** y durante las tres semanas posteriores a la interrupción del tratamiento.

### *Embarazo*

Los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratas y conejos no han revelado evidencia de daño al feto o rata neonatal debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohortes observacionales. Se observó una tasa más alta de defectos congénitos importantes en un estudio observacional que comparó embarazos expuestos a etanercept (n < 370) durante el primer trimestre con embarazos no expuestos a etanercept u otros antagonistas del TNF (n = 164; razón de momios [OR] ajustado 2,4; CI 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes coincidieron con los notificados con mayor frecuencia en la población general y no se identificó ningún patrón particular de anomalías. No se observaron cambios en la tasa de abortos espontáneos, mortinatos o malformaciones menores. En otro estudio de registro observacional de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas expuestas a fármacos no

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

biológicos (n = 3.497), no se observó mayor riesgo de defectos congénitos importantes (OR = 1,22; CI 95%: 0,79-1,90; OR ajustado = 0,96; CI 95%: 0,58-1,60 después de ajustar por país, enfermedad materna, paridad, edad materna y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio tampoco mostró un mayor riesgo de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida para los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. **Nepexto** solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de bebés nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce el impacto clínico de esto, sin embargo, los bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. Por lo general, no se recomienda la administración de vacunas vivas a bebés durante 16 semanas después de la última dosis de **Nepexto** para la madre.

### ***Lactancia***

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes después de la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Dado que las inmunoglobulinas, al igual que muchos medicamentos, pueden excretarse en la leche materna, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **Nepexto**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### ***Fertilidad***

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad perinatal y posnatal de etanercept y sobre los efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### ***Resumen del perfil de seguridad***

Los eventos adversos más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el sitio de la punción), infecciones (como infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, infecciones de la vejiga e infecciones de la piel), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picazón y fiebre.

También se han notificado reacciones adversas severas con etanercept. Los antagonistas del TNF, como etanercept, afectan el sistema inmunológico y su uso puede afectar las defensas del organismo contra las infecciones y el cáncer. Las infecciones severas afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept. Los informes han incluido infecciones y sepsis mortales y potencialmente mortales. También se han notificado varias neoplasias malignas con el uso de etanercept, incluidos cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

También se reportaron reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes severas. Estas incluyen informes raros de pancitopenia y muy raros informes de anemia aplásica. Rara vez y muy raramente se han observado eventos desmielinizantes centrales y periféricos, respectivamente, con el uso de etanercept. Ha habido informes raros de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y vasculitis.

***Lista tabulada de reacciones adversas***

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia post comercialización del producto.

Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran bajo títulos de frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: ***muy frecuentes*** ( $\geq 1/10$ ); ***frecuentes*** ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); ***poco frecuentes*** ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); ***raras*** ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); ***muy raras*** ( $< 1/10.000$ ); [frecuencia] ***no conocida*** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluye infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, dermatitis) *		Infecciones severas (incluye neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis y parasitosis)	Tuberculosis, infección oportunista (incluye hongos invasores, proto-zoos, bacterias, micobacterias atípicas, infecciones virales y legionela) *		Reactivación de hepatitis B, listeriosis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluye quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma * (ver Sección 4.4)	Melanoma maligno (ver Sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi (ver Sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplásica *	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver 'Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo'), formación de auto anticuerpos *	Vasculitis (incluye vasculitis positiva a anticuerpo citoplasmático anti-neutrófilo)	Reacciones alérgicas/anafilácticas (incluye angioedema y broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

Sistema Clase	Órgano	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a < $1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a < $1/100$ )		Raras ( $\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso						Eventos desmielinizantes del SNC sugestivos de esclerosis múltiple o afecciones desmielinizantes localizadas, como neuritis óptica y mielitis transversa (ver Sección 4.4), eventos desmielinizantes periféricos, incluido el sme. de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal (ver Sección 4.4), convulsiones		



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< /10.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis ocular			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ver Sección 4.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver Sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluye neumonitis y fibrosis pulmonar) *		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad intestinal inflamatoria			
Trastornos hepatobiliares			Elevación de enzimas hepáticas *	Hepatitis autoinmune *		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash	Angioedema, psoriasis (incluye nueva aparición o empeoramiento y forma pustulosa, principalmente en palmas y plantas), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides	Necrólisis epidérmica tóxica	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

<b>Sistema Clase</b>	<b>Órgano</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Muy raras (&lt; 1/10.000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					Lupus eritematoso cutáneo, subcutáneo agudo y síndrome <i>lupus-like</i>		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección (incluye sangrado, hematoma, eritema, escozor, dolor, tumefacción) *		Pirexia				

\* Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” a continuación (página 17)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*

Se observaron 129 neoplasias nuevas de varios tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados en ensayos clínicos con etanercept durante aproximadamente 6 años, incluidos 231 pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato en un estudio de 2 años controlado con activo. Las tasas e incidencias observadas en estos ensayos clínicos fueron similares a las esperadas para la población estudiada. Se notificó un total de 2 neoplasias malignas en estudios clínicos de aproximadamente 2 años de duración en los que participaron 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept. En estudios clínicos realizados durante más de 2 años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 neoplasias malignas en pacientes tratados con etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept en estudios abiertos y doble ciego de hasta 2,5 años, se informaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

También se han recibido notificaciones de diversas neoplasias malignas (incluyendo linfoma y carcinoma de mama y pulmón) en el período de post comercialización (ver Sección 4.4).

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

En comparación con el placebo, los pacientes con enfermedades reumáticas tratados con etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el lugar de la inyección (36% vs 9%). Las reacciones en el sitio de la inyección generalmente ocurrieron durante el primer mes. La duración media fue de aproximadamente 3 a 5 días. No se administró tratamiento para la mayoría de estas reacciones en los grupos de tratamiento con etanercept y la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento fueron medicados con preparaciones tópicas, como corticosteroides o antihistamínicos orales.

Además, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en el sitio de aplicación caracterizadas por una reacción cutánea en el lugar de inyección más reciente, junto con la aparición simultánea de reacciones en los lugares de inyección anteriores. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente 13,6% de los sujetos tratados con etanercept desarrolló reacciones en el lugar de la inyección en comparación con 3,4% de los tratados con placebo durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

#### *Infecciones severas*

En los ensayos controlados con placebo no se observó ningún aumento en la incidencia de infecciones severas (mortales, potencialmente mortales o que requirieran hospitalización o antibióticos intravenosos). Se produjeron infecciones severas en 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept hasta por 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en varios sitios), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospechada), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zóster, úlcera en la pierna, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de herida. En el estudio de 2 años con control activo en el que los pacientes fueron tratados con etanercept solo, metotrexato solo o etanercept en combinación con metotrexato, las tasas de infecciones severas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de etanercept con metotrexato pueda estar asociada con un aumento en la tasa de infecciones.

No hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo para la psoriasis en placas en los ensayos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración. Las infecciones severas que experimentaron los pacientes tratados con etanercept incluyeron celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis estreptocócica, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos abiertos y doble ciego de artritis psoriásica, 1 paciente informó una infección severa (neumonía).

Se han notificado infecciones severas y mortales durante el uso de etanercept; los patógenos notificados incluyen bacterias, micobacterias (incluida la tuberculosis), virus y hongos. Algunos han ocurrido pocas semanas después de iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes con enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) además de su artritis reumatoide (ver Sección 4.4). El tratamiento con **Nepexto** puede aumentar la mortalidad en pacientes con sepsis establecida.

Se han notificado infecciones oportunistas asociadas con etanercept, incluidas infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluidos protozoarios), virales (incluido herpes zóster), bacterianas (incluidas *Listeria* y *Legionella*) y micobacterianas atípicas. En un conjunto de datos agrupados de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue de 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada a la exposición fue de 0,06 eventos por 100 pacientes-año. En la experiencia posterior a la comercialización, aproximadamente la mitad de todos los informes de casos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron debidos a infecciones fúngicas invasivas. De éstas, las notificadas con más frecuencia incluyeron *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas representaron más de la mitad de las muertes entre los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de las notificaciones con desenlace fatal se dio en pacientes con neumonía por *Pneumocystis*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Sección 4.4).

### **Autoanticuerpos**

Se analizaron muestras de suero de pacientes adultos en busca de autoanticuerpos en múltiples momentos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados para anticuerpos antinucleares (ANA), el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ( $\geq 1:40$ ) fue mayor en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos anti-ADN bicatenario positivo también fue mayor mediante radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con etanercept en comparación con 4% de los tratados con placebo) y mediante el ensayo de *Crithidia luciliae*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

(3% de los pacientes tratados con etanercept en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de manera similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido informes raros de pacientes, incluidos aquellos positivos al factor reumatoide, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto con un síndrome similar al lupus (*lupus-like*) o erupciones que son compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por presentación clínica y biopsia.

### ***Pancitopenia y anemia aplásica***

Ha habido informes post comercialización de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace fatal (ver Sección 4.4).

### ***Enfermedad pulmonar intersticial***

En los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que recibieron etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0,06% (frecuencia “rara”). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia “poco frecuente”). Ha habido informes, post comercialización, de enfermedad pulmonar intersticial (incluidas neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de cuyos portadores tuvieron desenlace fatal.

### ***Tratamiento concurrente con anakinra***

En estudios en los que pacientes adultos recibieron tratamiento con etanercept más anakinra, se observó una mayor tasa de infecciones severas en comparación con etanercept y solo 2% de los sujetos (3/139) desarrolló neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>). Mientras estaba neutropénico, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió después de la hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

### ***Enzimas hepáticas elevadas***

En los períodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de pacientes que presentaron enzimas hepáticas elevadas después de recibir etanercept sin metotrexato concomitante fue 0,54% (frecuencia “poco frecuente”). En los períodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de pacientes con enzimas hepáticas elevadas fue 4,18% (frecuencia “frecuente”).

### ***Hepatitis autoinmune***

En los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que recibieron etanercept sin metotrexato concomitante fue 0,02% (frecuencia “rara”). En los ensayos clínicos controlados en que se realizó el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

(proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue 0,24% (frecuencia “poco frecuente”).

### ***Población pediátrica***

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil. En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos. Las diferencias con los adultos y otras consideraciones especiales se analizan en los siguientes párrafos.

Los tipos de infecciones observadas en los ensayos clínicos en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a 18 años fueron generalmente de leves a moderadas y consistentes con las que se observan comúnmente en poblaciones pediátricas ambulatorias. Los acontecimientos adversos severos notificados incluyeron varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvieron sin secuelas (ver también Sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastorno de la personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I e infección de tejidos blandos y de heridas posoperatorias.

En un estudio en niños con artritis idiopática juvenil de 4 a 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante los 3 meses del estudio (parte 1, abierto) y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en 58 pacientes que completaron 12 meses de terapia de extensión abierta. Los tipos y la proporción de eventos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a los observados en los ensayos de etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide y la mayoría fue leve. Se notificaron varios eventos adversos con mayor frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyeron dolor de cabeza (19%, 1,7 evento por paciente año), náuseas (9%, 1,0 evento por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 evento por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 evento por paciente año).

Hubo 4 informes de síndrome de activación de macrófagos en ensayos clínicos de artritis idiopática juvenil.

Se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con JIA tratados con etanercept procedente de fuentes post comercialización, incluido un número muy pequeño de casos que indican una reexposición positiva (ver Sección 4.4).

### ***Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas***

En un estudio de 48 semanas en 211 niños de 4 a 17 años con psoriasis en placas pediátrica, los eventos adversos notificados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del fármaco. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### 4.9 Sobredosificación

No se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante los ensayos clínicos de pacientes con artritis reumatoide. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido una dosis de carga intravenosa de 32 mg/m<sup>2</sup> seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces por semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministra por error 62 mg de etanercept por vía subcutánea dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos indeseables. No se conoce ningún antídoto para etanercept.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### *Grupo farmacoterapéutico*

Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), código ATC: L04AB01.

**Nepexto** es un medicamento biosimilar. La información detallada está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se encuentran niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y las placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En la psoriasis en placas, la infiltración de células inflamatorias, incluidas las células T, conduce a niveles aumentados de TNF en las lesiones psoriásicas en comparación con los niveles en la piel no afectada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular y, por tanto, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfotoxina son citocinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie celular distintos: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) de 55 kilodalton (p55) y 75 kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural en formas solubles y unidas a la membrana. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

El TNF y la linfotoxina existen predominantemente como homotrímeros y su actividad biológica depende del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles dimericos, como etanercept, poseen una mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores celulares. Además, el uso de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimerico imparte una vida media en suero más prolongada.

#### *Mecanismo de acción*

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante y la patología cutánea en la psoriasis en placas está mediada por moléculas proinflamatorias que están unidas en una red controlada por TNF. Se cree que el mecanismo de acción de etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular, que previene

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

las respuestas celulares mediadas por TNF al hacer que el éste sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular las respuestas biológicas controladas por moléculas *downstream* adicionales (p.ej., citocinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por TNF.

### ***Eficacia clínica y seguridad***

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

Pacientes adultos con artritis reumatoide (RA). La eficacia de etanercept se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa que habían fracasado en la terapia con al menos uno pero no más de cuatro fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Se administraron dosis de 10 mg o 25 mg de etanercept o placebo por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en porcentaje de mejora en la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR).

Las respuestas ACR 20 y 50 fueron mayores en los pacientes tratados con etanercept a los 3 y 6 meses que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: etanercept 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses, respectivamente. ACR 50: etanercept 41% y 40%, placebo 8% y 5% en los meses 3 y 6, respectivamente;  $p < 0,01$  etanercept vs placebo en todos los puntos temporales para las respuestas ACR 20 y ACR 50).

Aproximadamente 15% de los sujetos que recibieron etanercept logró una respuesta ACR 70 en el mes 3 y el mes 6 en comparación con menos del 5% de los sujetos en el grupo de placebo. Entre los pacientes que recibieron etanercept, las respuestas clínicas generalmente aparecieron dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la terapia y mayormente ocurrieron a los 3 meses. Se observó una respuesta a la dosis; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre placebo y 25 mg. Etanercept fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios ACR, así como en otras medidas de actividad de la artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta ACR, como la rigidez matutina. Un cuestionario de evaluación de la salud (HAQ), que incluyó subdominios de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado de salud general y estado de salud asociado a la artritis, se administró cada 3 meses durante el ensayo. Todos los subdominios del HAQ mejoraron en los pacientes tratados con etanercept en comparación con los controles a los 3 y 6 meses.

Después de suspender el etanercept, los síntomas de la artritis generalmente regresaron al cabo de un mes. La reintroducción del tratamiento con etanercept post interrupción de hasta 24 meses dio como resultado la misma magnitud de respuestas que mostraron los pacientes que recibieron etanercept sin interrupción de la terapia según los resultados de los estudios abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuas durante hasta 10 años en ensayos de tratamiento de extensión abiertos cuando los pacientes recibieron etanercept sin interrupción.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

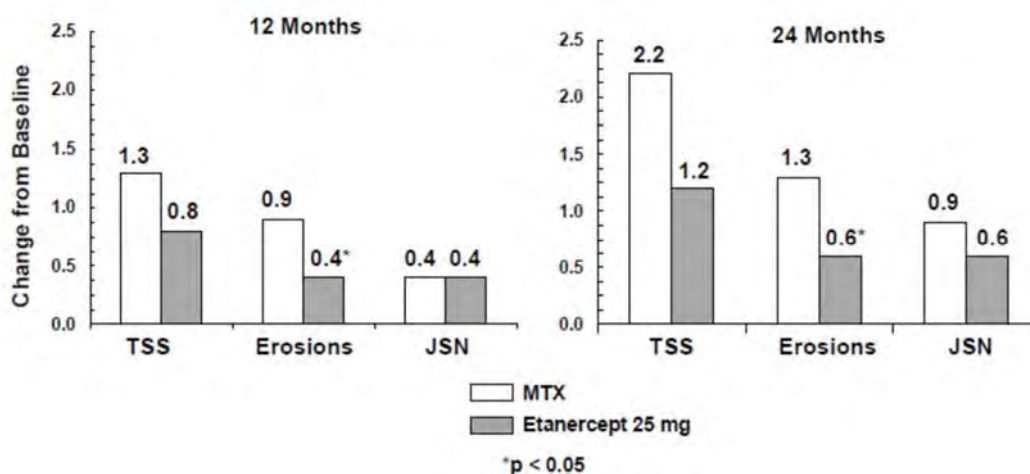
La eficacia de etanercept se comparó con la del metotrexato en un estudio aleatorizado, controlado con activo con evaluaciones radiográficas ciegas como criterio de valoración principal en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (< 3 años de duración) que nunca habían recibido tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 mg o 25 mg de etanercept por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante un máximo de 24 meses. Las dosis de metotrexato se incrementaron de 7,5 mg/semana a un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas de la prueba y continuó hasta por 24 meses. La mejoría clínica, incluido el inicio de la acción en 2 semanas con etanercept 25 mg, fue similar a la observada en los ensayos anteriores y se mantuvo durante un máximo de 24 meses. Al inicio del estudio, los pacientes tenían un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con etanercept 25 mg dio como resultado una mejora sustancial en 12 meses, con aproximadamente 44% de los pacientes logrando una puntuación HAQ normal (menos 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 cambio en la puntuación total de Sharp (TSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular (JSN).

Se leyeron radiografías de manos/muñecas y pies al inicio del estudio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de etanercept de 10 mg tuvo un efecto consistentemente menor sobre el daño estructural que la dosis de 25 mg. Etanercept 25 mg fue significativamente superior al metotrexato en las puntuaciones de erosión, tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y JSN no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y etanercept 25 mg. Los resultados se muestran en la siguiente figura.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

**Progresión radiográfica: Comparación de etanercept vs metotrexato en pacientes con RA de < 3 años de duración**



En otro estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, de eficacia clínica, seguridad y progresión radiográfica en pacientes con RA tratados con etanercept solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg semanales, dosis media 20 mg) y la combinación de etanercept y metotrexato iniciada al mismo tiempo, se compararon con 682 pacientes adultos que padecían artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana de 5 años) y tenían una respuesta menos que satisfactoria al menos a 1 fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) que no era metotrexato.

Los pacientes del grupo de tratamiento con etanercept en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 0 significativamente más altas y una mejoría en las puntuaciones de DAS y HAQ a las 24 y 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento único (los resultados se muestran en la siguiente tabla).

También se observaron ventajas significativas de etanercept en combinación con metotrexato en comparación con la monoterapia con etanercept y la monoterapia con metotrexato después de 24 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

**Resultados de eficacia clínica a 12 meses: Comparación de etanercept vs metotrexato vs etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con RA de 6 meses a 20 años de duración**

Punto final		Metotrexato (n=228)	Etanercept (n=223)	Etanercept + metotrexato (n=231)
<b>Respuestas ACR<sup>a</sup></b>	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>§, #</sup>
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>§, #</sup>
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>§, #</sup>
<b>DAS</b>	Basal <sup>b</sup>	5,5%	5,7	5,5
	Semana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>§, #</sup>
	Remisión <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>§, #</sup>
<b>HAQ</b>	Basal	1,7	1,7	1,8
	Semana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>§, #</sup>

<sup>a</sup> Pacientes que no completaron 12 meses de estudio se consideraron no respondedores.

<sup>b</sup> Los valores para Puntuación de Actividad de la Enfermedad (DAS) son promedios.

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

Comparación de valores p por pares:

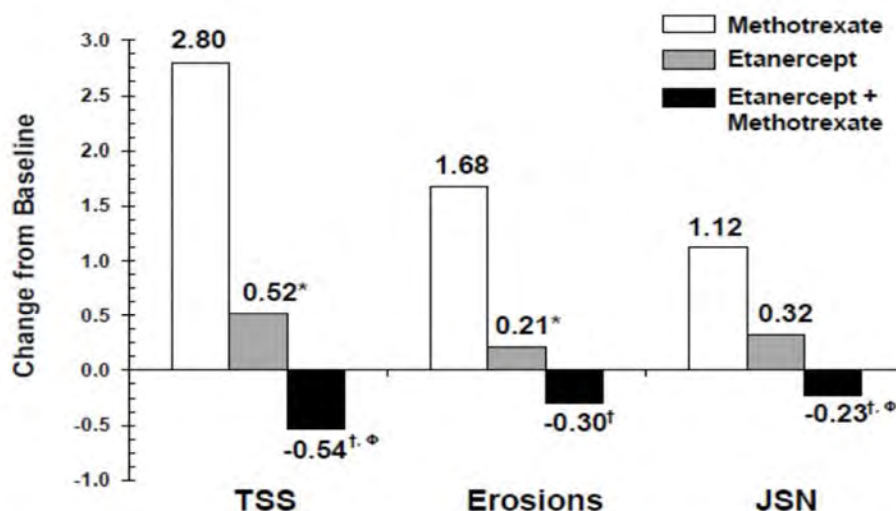
<sup>§</sup> p < 0,05 para etanercept + metotrexato vs metotrexato.

<sup>#</sup> p < 0,05 para etanercept + metotrexato vs etanercept.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

**Progresión radiográfica: Comparación de etanercept vs a metotrexato vs etanercept + metotrexato en pacientes con RA de 6 meses a 20 años de duración (resultados de 12 meses)**



Pairwise comparison p-values: \* =  $p < 0.05$  for comparisons of etanercept vs. methotrexate,  $\dagger$  =  $p < 0.05$  for comparisons of etanercept + methotrexate vs. methotrexate and  $\Phi$  =  $p < 0.05$  for comparisons of etanercept + methotrexate vs. etanercept.

Valores p de comparación por pares: \* =  $p < 0,05$  para comparaciones de etanercept vs metotrexato;  $\dagger$  =  $p < 0,05$  para las comparaciones de etanercept + metotrexato y  $\Phi$  =  $p < 0,05$  para las comparaciones de etanercept + metotrexato frente a etanercept.

También se observaron ventajas significativas de etanercept en combinación con metotrexato en comparación con la monoterapia con etanercept y la monoterapia con metotrexato después de 24 meses. Del mismo modo, las ventajas significativas de la monoterapia con etanercept en comparación con la monoterapia con metotrexato también se observaron después de 24 meses.

En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que abandonaron el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio TSS  $\leq 0,5$ ) a los 24 meses fue mayor en el grupo etanercept combinado con metotrexato que en los grupos de etanercept como monoterapia y metotrexato como monoterapia (62%, 50% y 36%, respectivamente;  $p < 0,05$ ). La diferencia entre etanercept solo y metotrexato solo también fue significativa ( $p < 0,05$ ). Entre los pacientes que completaron 24 meses completos de terapia en el estudio, las tasas de no progresión fueron 78%, 70% y 61%, respectivamente.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

La seguridad y eficacia de 50 mg de etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana se evaluaron en un estudio doble ciego controlado con placebo de 420 pacientes con RA activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de etanercept dos veces por semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento con etanercept fueron comparables en la semana 8 en cuanto a su efecto sobre los signos y síntomas de la RA; los datos de la semana 16 no mostraron comparabilidad (no inferioridad) entre los dos regímenes.

Pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA). La eficacia de etanercept se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 205 pacientes con PsA. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años y padecían PsA activa ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  articulaciones sensibles) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (DIP); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían psoriasis en placas con una lesión diana calificada de  $\geq 2$  cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINE (86%), DMARD (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que actualmente reciben tratamiento con metotrexato (estables durante  $\geq 2$  meses) podrían continuar con una dosis estable de  $\leq 25$  mg/semana de metotrexato. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de etanercept (basadas en estudios de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podían ingresar a un ensayo de extensión abierto a largo plazo por una duración total de hasta 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejoría en los Criterios de Respuesta de Artritis Psoriásica (PsARC). Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

### Respuesta de pacientes con artritis psoriásica en un ensayo controlado con placebo

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

<sup>a</sup> 25 mg de etanercept SC dos veces por semana

<sup>b</sup> p < 0,001, etanercept vs placebo

<sup>c</sup> p < 0,01, etanercept vs placebo

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron durante 6 meses de tratamiento. Etanercept 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 tratamiento concomitante con 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 mejoró significativamente en todos los momentos en los pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept, en relación con el placebo ( $p < 0,001$ ).

Los cambios radiográficos se evaluaron en el estudio de artritis psoriásica. Se obtuvieron radiografías de manos y muñecas al inicio del estudio y en los meses 6, 12 y 24. El TSS modificado a los 12 meses se presenta en la siguiente tabla. En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que abandonaron el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de TSS  $\leq 0,5$ ) a los 12 meses fue mayor en el grupo de etanercept en comparación con el grupo de placebo (73 % vs 47%, respectivamente,  $p \leq 0,001$ ). El efecto de etanercept sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron con el tratamiento durante el segundo año. El enlentecimiento del daño articular periférico se observó en pacientes con afectación articular simétrica poliarticular.

### Cambio anualizado medio (SE) desde la línea de base en la puntuación aguda total

Tiempo	Placebo (n=104)	Etanercept (n=101)
Mes 12	1,00 (0,29)	- 0,3 (0,009) <sup>a</sup>

SE: Error estándar

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$

El tratamiento con etanercept dio como resultado una mejora en la función física durante el período de doble ciego y este beneficio se mantuvo durante la exposición a más largo plazo de hasta 2 años.

No hay pruebas suficientes de la eficacia de etanercept en pacientes con artropatías psoriásicas similares a la espondilitis anquilosante y artritis mutilante debido al pequeño número de pacientes estudiados.

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

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante. La eficacia de etanercept en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 estudios aleatorizados doble ciego que compararon la administración dos veces por semana de 25 mg de etanercept con la administración de placebo. Se inscribió un total de 401 pacientes, de los cuales 203 fueron tratados con etanercept. El mayor de estos ensayos ( $n = 277$ ) reclutó pacientes que tenían entre 18 y 70 años y padecían espondilitis anquilosante activa definida como puntuaciones en la escala analógica visual (VAS) de  $\geq 30$  para el promedio de duración e intensidad de la rigidez matutina, más puntuaciones de VAS  $\geq 30$  para al menos 2 de los 3 parámetros siguientes: evaluación global del paciente; promedio de los

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

valores de VAS para el dolor de espalda nocturno y el dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas sobre el índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante (BASFI). Los pacientes que reciben DMARD, AINE o corticosteroides podrían continuar con dosis estables. Los pacientes con anquilosis completa de la columna no se incluyeron en el estudio. Se administraron dosis de 25 mg de etanercept (basadas en estudios de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La medida principal de eficacia (ASAS 20) fue una mejora  $\geq 20\%$  en al menos 3 de los 4 dominios de Evaluación en la Espondilitis Anquilosante (ASAS) (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) y ausencia de deterioro en el resto del dominio. Las respuestas ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con una mejora del 50% o una mejora del 70%, respectivamente.

En comparación con el placebo, el tratamiento con etanercept produjo mejoras significativas en ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70 tan pronto como 2 semanas después del inicio de la terapia.

### Respuestas de pacientes con espondilitis anquilosante en un ensayo controlado con placebo

Respuesta de espondilitis anquilosante	Porcentual de pacientes	
	Placebo (n=139)	Etanercept (n=138)
<b>ASAS 20</b>		
2 semanas	22	46 <sup>a</sup>
3 semanas	27	60 <sup>a</sup>
6 meses	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50/58</b>		
2 semanas	7	24 <sup>a</sup>
3 semanas	13	45 <sup>a</sup>
6 meses	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semanas	2	12 <sup>b</sup>
3 semanas	7	29 <sup>b</sup>
6 meses	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, etanercept vs placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, etanercept vs placebo

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron durante 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares en los pacientes que recibían o no tratamientos concomitantes al inicio del estudio.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

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

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

### Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica (nr-AxSpa).

La eficacia de etanercept en pacientes con nr-AxSpa se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas. El estudio evaluó 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con nr-AxSpa activa (18 a 49 años), definidos como aquellos pacientes que cumplen con los criterios de clasificación ASAS de espondiloartritis axial pero que no cumplen con los criterios modificados de Nueva York para AS. También se requirió que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En el período doble ciego, los pacientes recibieron etanercept 50 mg semanales o placebo durante 12 semanas. La medida principal de eficacia (ASAS 40) fue una mejora del 40% en al menos tres de los cuatro dominios de ASAS y la ausencia de deterioro en el dominio restante. El período de doble ciego fue seguido por un período de abierto durante el cual todos los pacientes recibieron 50 mg de etanercept semanalmente durante hasta 92 semanas adicionales. Se obtuvieron resonancias magnéticas de la articulación sacroilíaca y la columna para evaluar la inflamación al inicio del estudio y en las semanas 12 y 104.

En comparación con el placebo, el tratamiento con etanercept resultó en una mejora estadísticamente significativa en ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejora significativa para la remisión parcial de ASAS y BASDAI 50. Los resultados de la semana 12 se muestran en la siguiente tabla.

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

\* Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para cada criterio de valoración.

\*\* Evaluaciones de la Sociedad Internacional de espondiloartritis.

\*\*\* Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante.

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

<sup>c</sup> p < 0,05, respectivamente entre etanercept y placebo.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

En la semana 12 hubo una mejora estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca (SIJ) medida por resonancia magnética para los pacientes que recibieron etanercept. El cambio medio ajustado desde el valor inicial fue de 3,8 para los tratados con etanercept (n = 95) *versus* 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105);  $p < 0,001$ . En la semana 104, el cambio medio desde el valor inicial en la puntuación SPARCC medida por resonancia magnética para todos los sujetos tratados con etanercept fue de 4,64 para la SIJ (n = 153) y 1,40 para la columna (n = 154).

Etanercept mostró una mejoría estadísticamente significativa desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con el placebo en la mayoría de las evaluaciones de la función física y la calidad de vida relacionadas con la salud, incluido el BASFI (Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante), el *EuroQol 5D Overall Health State Score* y el *SF-36 Physical Component Score*.

Las respuestas clínicas entre los pacientes con nr-AxSpa que recibieron etanercept fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron durante 2 años de terapia. Las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física también se mantuvieron durante 2 años de terapia. Los datos de 2 años no revelaron nuevos hallazgos de seguridad. En la semana 104, ocho sujetos habían progresado a Grado 2 bilateral de puntuación en la radiografía de columna, de acuerdo con el Grado Radiológico de Nueva York modificado, indicativo de espondiloartropatía axial.

Pacientes adultos con psoriasis en placas. Se recomienda el uso de etanercept en estos pacientes según se define en la Sección 4.1. Los pacientes que "no respondieron" en la población objetivo se definen por una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que buena), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que recibieron la dosis adecuada durante un período suficientemente largo para evaluar la respuesta con al menos cada una de las tres principales terapias sistémicas disponibles.

La eficacia de etanercept frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis moderada a severa (que responden a otras terapias sistémicas) no se ha evaluado en estudios que comparan directamente etanercept con otras terapias sistémicas. En cambio, la seguridad y eficacia de etanercept se evaluaron en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable principal de eficacia en los cuatro estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 (es decir, al menos una mejora del 75% en la puntuación del índice de severidad por área de psoriasis desde el inicio) a las 12 semanas.

El estudio 1 fue un ensayo de Fase 2 en pacientes  $\geq 18$  años con psoriasis en placas activa, clínicamente estable, que involucraba  $\geq 10\%$  de la superficie corporal. Ciento doce pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de 25 mg de etanercept (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces por semana por 24 semanas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

El estudio 2 evaluó a 652 pacientes con psoriasis en placas crónica utilizando los mismos criterios de inclusión que el estudio 1 con la adición de un área mínima de psoriasis y un índice de severidad (PASI) de 10 en la selección. El etanercept se administró en dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces por semana o 50 mg dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis anteriores de etanercept. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento con etanercept cegado (25 mg dos veces por semana); los pacientes de los grupos de tratamiento activo continuaron hasta la semana 24 con la dosis a la que fueron originalmente asignados al azar.

El estudio 3 evaluó a 583 pacientes y tenía los mismos criterios de inclusión que el estudio 2. Los pacientes de este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de etanercept, o placebo dos veces por semana durante 12 semanas y luego todos los pacientes recibieron 25 mg de etanercept, en modo abierto, dos veces semanalmente durante 24 semanas adicionales.

El estudio 4 evaluó a 142 pacientes y tuvo criterios de inclusión similares a los de los estudios 2 y 3. Los pacientes de este estudio recibieron una dosis de 50 mg de etanercept o placebo una vez a la semana durante 12 semanas; luego todos los pacientes recibieron 50 mg de etanercept, en modo abierto, una vez a la semana durante un período adicional. 12 semanas.

En el estudio 1, el grupo tratado con etanercept tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes con una respuesta 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 los pacientes del grupo tratado con etanercept habían alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados clave de los estudios 2, 3 y 4 se muestran a continuación.

### Respuestas de pacientes con psoriasis en los estudios 2, 3 y 4

Respuesta (%)	Estudio 2					Estudio 3			Estudio 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		25 mg BIW	50 mg BIW
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n=46	n=96	n=90
S 12	S 12	S 24 <sup>a</sup>	S 12	S 24 <sup>a</sup>	S 12	S 12	S 12	S 12	S 12	S 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58 *	70	74 *	77	9	64 *	77 *	9	69 *	83
PASI 75	4	34 *	44	49 *	59	3	34 *	49 *	2	38 *	71
DSGA <sup>b</sup>	5	34 *	39	49 *	55	4	39 *	57 *	4	39 *	64

\*  $p \leq 0,0001$  comparado con placebo

<sup>a</sup> No se realizaron comparaciones estadísticas con placebo en la semana 24 en los estudios 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó a recibir etanercept 25 mg BIW o 50 mg una vez a la semana, desde la semana 13 hasta la semana 24.

<sup>b</sup> *Dermatologist's Static Global Assessment*. Claro o casi claro definido como 0 o 1 en una escala de 0 a 5.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

BIW: Dos veces por semana

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

El estudio 2 también tuvo un período de suspensión del fármaco durante el cual los pacientes que lograron una mejora del PASI de al menos 50% en la semana 24 tuvieron que interrumpir la terapia. Se observó a los pacientes sin tratamiento por la aparición de rebote (PASI  $\geq$  150% del valor inicial) y por el tiempo hasta la recaída (definido como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría lograda entre el valor inicial y la semana 24). Durante el período de abstinencia, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente, con una mediana de tiempo hasta la recaída de la enfermedad de 3 meses. No se observaron episodios de rebote ni efectos adversos severos relacionados con la psoriasis. Hubo alguna evidencia que respalda un beneficio del nuevo tratamiento con etanercept en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

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

En el estudio 4, el grupo tratado con etanercept tuvo una mayor proporción de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%),  $p < 0,0001$ . Para los pacientes que recibieron 50 mg una vez a la semana durante todo el estudio, las respuestas de eficacia continuaron mejorando con un 71% logrando el PASI 75 a la semana 24.

En estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 meses) en los que se administró etanercept sin interrupción, las respuestas clínicas se mantuvieron y la seguridad fue comparable a la de los estudios a corto plazo.

Un análisis de los datos de los ensayos clínicos no reveló ninguna característica inicial de la enfermedad que pudiera ayudar a los médicos a seleccionar la opción de dosificación más adecuada (intermitente o continua). En consecuencia, la elección de la terapia intermitente o continua debe basarse en el juicio del médico y las necesidades individuales del paciente.

### ***Anticuerpos contra etanercept***

Se han detectado anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con el fármaco. Estos anticuerpos generalmente no han sido neutralizantes y han sido transitorios. Parece no haber correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### Población pediátrica

#### *Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

La seguridad y eficacia de etanercept se evaluó en un estudio de dos partes en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de tipos de inicio (poliartritis, pauci artritis, inicio sistémico). Se inscribieron pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa de moderada a severa, refractaria o intolerante al metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único fármaco, AINE y/o prednisona ( $< 0,2$  mg/kg/día o 10 mg como máximo). En la parte 1, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces por semana. En la parte 2, los pacientes con una respuesta clínica en el día 90 fueron aleatorizados para permanecer con etanercept o recibir placebo durante cuatro meses y se evaluó el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando el Pedi 30 del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), definido como una mejora  $\geq 30\%$  en al menos tres, y un empeoramiento  $> 30\%$  en no más de uno de los seis criterios básicos de la artritis reumatoide juvenil (JRA), incluido el recuento de articulaciones activas, la limitación del movimiento, evaluaciones globales de médico y paciente/padres, evaluación funcional y velocidad de eritrosedimentación (ESR). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento  $\geq 30\%$  en tres de los seis criterios básicos de la JRA y una mejora  $\geq 30\%$  en no más de uno de los seis criterios básicos de la JRA y un mínimo de dos articulaciones activas.

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 pacientes (74%) demostraron una respuesta clínica y entraron en la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%) que permanecieron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad en comparación con 20 de 26 (77 %) que recibieron placebo ( $p = 0,007$ ). Desde el comienzo de la parte 2, la mediana del tiempo hasta el brote fue  $\geq 116$  días para los pacientes que recibieron etanercept y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron una respuesta clínica a los 90 días y entraron en la parte 2 del estudio, algunos de los que siguieron con etanercept continuaron mejorando desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad, abierto, 58 pacientes pediátricos del estudio anterior (desde la edad de 4 años en el momento de la inscripción) continuaron recibiendo etanercept hasta por 10 años. Las tasas de eventos adversos graves e infecciones graves no aumentaron con la exposición a largo plazo.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de etanercept en monoterapia ( $n = 103$ ), etanercept más metotrexato ( $n = 294$ ) o metotrexato en monoterapia ( $n = 197$ ) durante un máximo de 3 años en un registro de 594 niños de 2 a 18 años con artritis idiopática, 39 de los cuales tenían entre 2 y 3 años. En general, las infecciones se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con etanercept en comparación con el metotrexato solo (3,8 frente al 2%), y las infecciones asociadas con el uso de etanercept fueron de naturaleza más severa.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

En otro estudio abierto de un solo grupo (**n=127**), 60 pacientes con oligoartritis prolongada (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 relacionada con entesitis (12 a 17 años) y 29 pacientes con artritis psoriásica (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 uno de los subtipos de JIA, la mayoría de los pacientes cumplió con los criterios Pedí 30 de la ACR y demostraron una mejoría clínica en los criterios de valoración secundarios, como el número de articulaciones sensibles y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de JIA.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil para evaluar los efectos de la terapia continua con etanercept en quienes que no responden dentro de los 3 meses posteriores al inicio de la terapia con el fármaco. Además, no se han realizado estudios para evaluar los efectos de suspender o reducir la dosis recomendada de etanercept luego de su uso a largo plazo en pacientes con JIA.

### *Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*

La eficacia de etanercept se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a severa (definida por una puntuación sPGA  $\geq 3$ , que implica  $\geq 10\%$  de la BSA y PASI  $\geq 12$ ). Los pacientes elegibles tenían antecedentes de recibir fototerapia o terapia sistémica o no estaban controlados adecuadamente con la terapia tópica.

Los pacientes recibieron etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. A la semana 12, más pacientes aleatorizados a etanercept tuvieron respuestas de eficacia positivas (p.ej., PASI 75) que los aleatorizados a placebo.

### Resultados de la psoriasis en placas pediátrica a las 12 semanas

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg 1/semana (n=106)</b>	<b>Placebo (n=105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “claro” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

sPGA: Evaluación global inactiva del médico

<sup>a</sup> p < 0,0001 comparado con placebo

Después del período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante el período abierto fueron similares a las observadas en el período doble ciego.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Durante un período de retiro aleatorizado, significativamente más pacientes reasignados al azar al placebo experimentaron una recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes reasignados al azar a etanercept. Con la terapia continua, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y eficacia a largo plazo de etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana se evaluó en un estudio de extensión abierto de 181 sujetos pediátricos con psoriasis en placas durante hasta 2 años más allá del estudio de 48 semanas comentado anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue en general comparable a la del estudio original de 48 semanas y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron mediante el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que puede detectar productos de degradación, así como el compuesto original.

#### Absorción

Etanercept se absorbe lentamente en el lugar de la inyección subcutánea, alcanzando la concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es de 76%. Con dosis dos veces por semana, se prevé que las concentraciones en estado estacionario sean aproximadamente el doble de las observadas después de dosis únicas. Después de una única dosis subcutánea de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima promedio observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{mL}$  y el área bajo la curva fue de  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . Los perfiles de concentración sérica media en estado estacionario en pacientes con RA tratados fueron:  $C_{\text{max}} = 2,4 \text{ mg}/\text{L}$  vs  $2,6 \text{ mg}/\text{L}$ ;  $C_{\text{min}} = 1,2 \text{ mg}/\text{L}$  vs  $1,4 \text{ mg}/\text{L}$  y AUC parcial =  $297 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}$  vs  $316 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}$  para 50 mg de etanercept una vez a la semana ( $n = 21$ ) vs 25 mg de etanercept dos veces por semana ( $n = 16$ ), respectivamente. En un estudio cruzado, abierto, de dosis única, de dos tratamientos, en voluntarios sanos, se encontró que etanercept administrado como una sola inyección de 50 mg/mL era bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.

En un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUC de etanercept en estado estacionario fueron  $466 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  y  $474 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  para 50 mg de etanercept una vez a la semana ( $n = 154$ ) y 25 mg dos veces por semana ( $n = 148$ ), respectivamente.

#### Distribución

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### **Eliminación**

Etanercept se elimina lentamente del cuerpo. La vida media es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento es de aproximadamente 0,066 L/hora en pacientes con artritis reumatoide, algo inferior al valor de 0,11 L/hora observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de etanercept en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

No existe una diferencia farmacocinética aparente entre hombres y mujeres.

### **Linealidad**

La proporcionalidad de la dosis no se ha evaluado formalmente, pero no hay una saturación aparente del aclaramiento en todo el rango de dosificación.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Insuficiencia renal***

Aunque se elimina la radiactividad en la orina después de la administración de etanercept marcado a pacientes y voluntarios, no se observaron concentraciones elevadas del fármaco en pacientes con insuficiencia renal aguda. La presencia de insuficiencia renal no debería requerir un cambio de dosis.

#### ***Deterioro hepático***

No se observaron concentraciones elevadas de etanercept en pacientes con insuficiencia hepática aguda. La presencia de insuficiencia hepática no debería requerir un cambio de dosis.

#### ***Población geriátrica***

El impacto de la edad avanzada se estudió en el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones séricas de etanercept. Las estimaciones de aclaramiento y volumen en pacientes de 65 a 87 años fueron similares a las estimaciones en pacientes menores de 65 años.

#### ***Población pediátrica***

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil. En un ensayo de artritis idiopática juvenil de curso poliarticular con etanercept, a 69 pacientes (de 4 a 17 años) se les administró 0,4 mg/kg dos veces por semana durante tres meses. Los perfiles de concentración sérica fueron similares a los observados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los niños más pequeños (4 años) tuvieron un aclaramiento reducido (mayor aclaramiento cuando se normalizó por peso) en comparación con los niños mayores (12 años) y los adultos. La simulación de la dosificación sugiere que, mientras los niños mayores (10-17 años) mostrarán niveles séricos cercanos a los observados en los adultos, los niños más pequeños tendrán niveles apreciablemente más bajos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas. A pacientes con psoriasis en placas pediátrica (de 4 a 17 años) se les administró 0,8 mg/kg (hasta una dosis máxima de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana durante un máximo de 48 semanas. La concentración sérica mínima media en estado estacionario osciló entre 1,6 y 2,1 µg/mL en las semanas 12, 24 y 48. Estas concentraciones medias en pacientes con psoriasis en placas pediátrica fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces por semana, hasta una dosis máxima de 50 mg por semana). También, fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces por semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con etanercept no se evidenció toxicidad limitante de la dosis o en órganos diana. Se consideró que etanercept no es genotóxico a partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo*.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad ni evaluaciones estándar de fertilidad y toxicidad posnatal con etanercept debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

Etanercept no indujo letalidad ni signos notables de toxicidad en ratones o ratas después de una dosis subcutánea única de 2.000 mg/kg o una dosis intravenosa única de 1.000 mg/kg. Etanercept no provocó toxicidad limitante de dosis o en órganos diana en monos *cynomolgus* después de la administración subcutánea de 15 mg/kg, dos veces por semana durante 4 o 26 semanas consecutivas, que dio lugar a concentraciones séricas del fármaco basadas en el AUC, 27 veces más altas que la obtenida en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

## 6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

### 6.1 Lista de excipientes (Según lo aprobado en el registro sanitario)

Citrato de sodio dihidrato

Fosfato de sodio monobásico

Glicina

Sacarosa

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos.

### 6.3 Periodo de validez

**X 2** años. (Según lo aprobado en el registro sanitario)



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C). No congelar.

Conservar las jeringas o lápices prellenados en el envase exterior para protegerlos de la luz.

**Nepexto** puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25° C por un período único de hasta cuatro semanas; después, no se debe volver a refrigerar.

**Nepexto** debe desecharse si no se usa dentro de las cuatro semanas posteriores a la extracción del refrigerador.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

#### Nepexto 25 mg solución inyectable en jeringa prellenada

La jeringa es de

**Nepexto** está disponible en envases que contienen X jeringas prellenadas + X toallitas con alcohol;. **Según lo aprobado en el registro sanitario**

#### Nepexto 50 mg solución inyectable en jeringa prellenada

La jeringa es de

**Nepexto** está disponible en envases que contienen X jeringas prellenadas + X toallitas con alcohol

**(Según lo aprobado en el registro sanitario)**

#### Nepexto 50 mg solución inyectable en lápiz prellenado

Lápiz prellenado que contiene

**Nepexto** está disponible en envases que contienen X 4 lápices prellenados + X 4 torundas con alcohol

**(Según lo aprobado en el registro sanitario)**

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### ***Nepexto 25 mg solución inyectable en jeringa prellenada y Nepexto 50 mg solución inyectable en jeringa prellenada***

Antes de la inyección, se debe dejar que la jeringa prellenada de un solo uso de **Nepexto** alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). La solución no debe calentarse de ninguna otra manera. Entonces se recomienda el uso inmediato. No se debe quitar la cubierta de la aguja mientras se permite que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente. La solución debe ser de transparente a opalescente, de incolora a amarilla y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

En el prospecto, Sección 7, "Instrucciones de uso" se dan instrucciones completas de administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEPEXTO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

***Nepexto 50 mg solución inyectable en lápiz prellenado***

Antes de la inyección, se debe dejar que el lápiz prellenado de un solo uso de **Nepexto** alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). No se debe quitar la cubierta de la aguja mientras se deja que el lápiz alcance la temperatura ambiente. Sin embargo, al mirar la ventana de inspección, la solución debe ser de transparente a opalescente, de incolora a amarilla y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

En el prospecto, Sección 7, “Instrucciones de uso”, se proporcionan instrucciones completas de administración.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**(Según lo aprobado en el registro sanitario)**

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

No aplica.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE AUTORIZACIÓN**

No aplica.

**10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

No aplica.