



ENBREL®
(*Etanercept*)
Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ENBREL 25 mg/0,5 mL Solución Inyectable

ENBREL 50 mg/mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de ENBREL 25 mg/0,5 mL contiene: 25 mg de etanercept en 0,5 mL de solución inyectable

Cada jeringa prellenada de ENBREL 50 mg/mL contiene: 50 mg de etanercept en 1 mL de solución inyectable

El autoaplicador precargado MYCLIC de ENBREL sólo se encuentra disponible para la presentación de ENBREL 50 mg/mL.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 Fc del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH₂ y CH₃, pero no la región CH₁ de la IgG1. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica de etanercept es de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

4. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Enbrel, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Enbrel puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

Tratamiento de 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 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.

Enbrel no ha sido estudiado en niños menores de 2 años

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver sección 6.1).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente, o son intolerantes a otros tratamientos sistémicos o fototerapias

5.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas.

Enbrel se encuentra disponible en concentraciones de 25 mg/0,5 mL y 50 mg/mL. El autoaplicador precargado MYCLIC de Enbrel está disponible en la presentación de 50 mg/mL.

Posología

Artritis reumatoide

25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva (ver sección 6.1).

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de Enbrel es 25 mg administrados dos veces a la semana, o 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se consigue, por lo general dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un período máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 6.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

La dosis de Enbrel para pacientes pediátricos se pauta con base en el peso corporal. Los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg, se les puede pautar la dosis utilizando jeringas prellenadas a dosis fijas o el autoaplicador precargado MYCLIC.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 6.1).

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

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

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

Si está indicada una repetición del tratamiento con Enbrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea (ver sección 7.6).

Instrucciones detalladas para la administración se dan en el inserto: sección 8 “Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Enbrel”, sección 9 “Uso del autoaplicador precargado MYCLIC”.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 7.1.

Sepsis o riesgo de sepsis.

En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con Enbrel.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Enbrel, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis, con el uso de Enbrel (ver sección 5.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos, no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y, en ocasiones, la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Enbrel. Debe suspenderse la administración de Enbrel si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Enbrel en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes en tratamiento con Enbrel.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con Enbrel. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia con Enbrel si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Enbrel y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio de la terapia con Enbrel debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Enbrel.

Reactivación de la Hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Enbrel y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Enbrel. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Enbrel y anakinra (ver las secciones 5.5 y 5.8).

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver la sección 5.5).

Reacciones alérgicas

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada y del autoaplicador precargado MYCLIC contienen látex (goma seca natural), el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

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

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Enbrel, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Enbrel y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el período poscomercialización (ver sección 5.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el período de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el período post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

En el período de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluyendo Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post-comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Enbrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver la sección 5.8).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Enbrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Enbrel que tengan antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes, y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Enbrel deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente, incluyendo un

recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Enbrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 5.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Tratamiento combinado

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

No se ha estudiado el uso de Enbrel en combinación con otros tratamientos sistémicos o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver la sección 6.2), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

Vacunas

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

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Enbrel (ver sección 5.8).

5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 5.4 y 5.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y, por tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 5.4).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Consultar sección 5.4 para ver recomendaciones de vacunación.

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

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

Lactancia

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

Fertilidad

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

5.7 Efectos sobre capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

5.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Se han notificado también reacciones adversas graves con Enbrel. Los antagonistas del TNF, como Enbrel, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Enbrel. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con uso de Enbrel, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado

casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	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)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 5.4)	Melanoma maligno (ver sección 5.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 5.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematófaga (síndrome de activación macrofágica)*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso				Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa		

Clasificación por órganos y sistemas	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	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				(ver sección 5.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 5.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 5.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver sección 5.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepato biliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides	Necrolisis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en	Reacciones en la zona de inyección	Pirexia				

Clasificación por órganos y sistemas	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	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
el lugar de administración	(incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*					

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica, tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no melanoma.

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

Durante el período post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver la sección 5.4).

Reacciones en la zona de inyección

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

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

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, *herpes zoster*, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del

tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato puede estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel, se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver la sección 5.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), virales (incluyendo herpes zóster), bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 5.4).

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con Enbrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Enbrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Enbrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Enbrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver la sección 5.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron

el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron solo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1000/mm³). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver las secciones 5.4 y 5.5).

Enzimas hepáticas aumentadas

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

Hepatitis autoinmune

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

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil.

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas, se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas (ver también sección 5.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección de tejidos blandos y heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 (62%) experimentaron una infección mientras recibían Enbrel durante 3 meses de ensayo (Parte I, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Enbrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Enbrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

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

Durante el período post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Enbrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento (ver la sección 5.4).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con los requerimientos locales de su país.

5.9 Sobredosis

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

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Pacientes adultos con artritis reumatoide

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

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

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

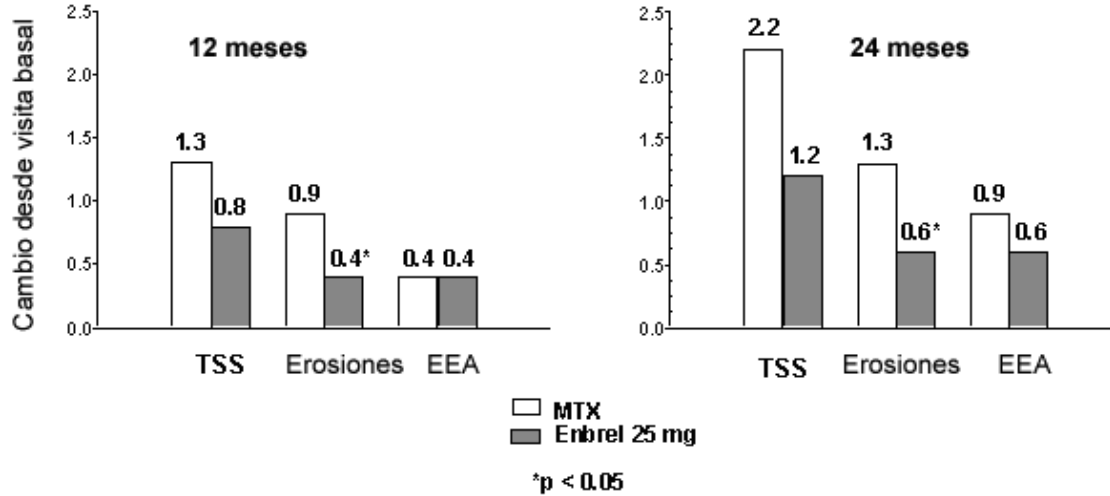
Después de la interrupción de Enbrel, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con Enbrel después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel sin interrupción del tratamiento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

La eficacia de Enbrel se comparó con la de metotrexato en un ensayo, aleatorizado, controlado con comparador activo, con evaluaciones radiográficas ciegas como variable primaria de evaluación en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (< 3 años de duración), que no habían recibido nunca antes tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 o 25 mg de Enbrel por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se fueron aumentando desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, manteniéndose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de Enbrel, fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la visita de inicio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menor a 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del ensayo.

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de

erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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



En otro ensayo controlado con comparador activo doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMEs) distinto de metotrexato.

Los pacientes en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 y mejoras de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores, a las 24 y a las 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, como monoterapia.

Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs. Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración

Variable	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR^a			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% †,ϕ
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% †,ϕ
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% †,ϕ
DAS			
Visita de inicio ^b	5.5	5.7	5.5
Semana 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Basal	1.7	1.7	1.8
Semana 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,ϕ}

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

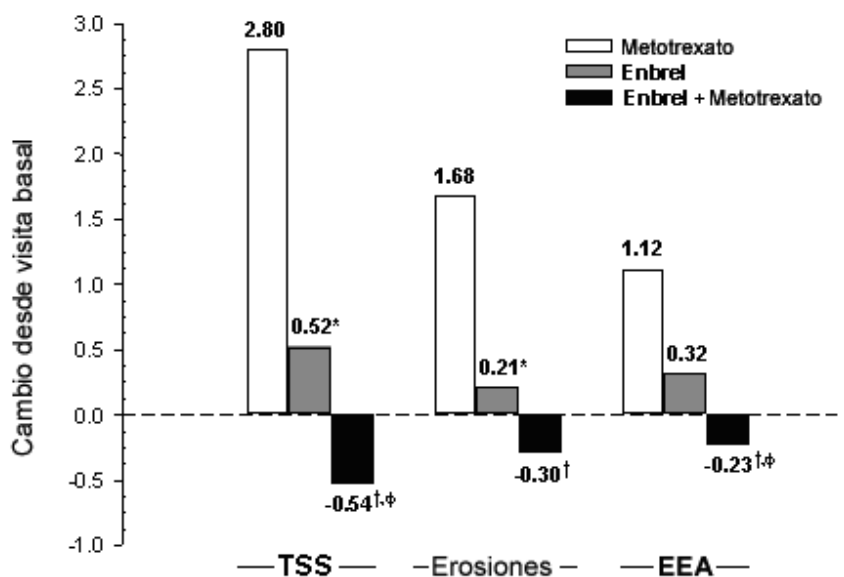
b: Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios

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

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

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

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



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

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, en monoterapia. De forma similar, también se observaron, después de 24 meses de tratamiento, ventajas significativas del tratamiento con Enbrel en monoterapia frente al tratamiento con metotrexato en monoterapia.

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

La seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana fue evaluada en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este ensayo, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de Enbrel fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a los efectos sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

Pacientes adultos con artritis psoriásica

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

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que consiguieron la respuesta ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejora en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). La tabla siguiente resume los resultados.

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

	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
Respuesta artritis psoriásica		
ACR 20		
Mes 3	15	59 ^b
Mes 6	13	50 ^b
ACR 50		

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

	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
Respuesta artritis psoriásica		
Mes 3	4	38 ^b
Mes 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mes 3	0	11 ^b
Mes 6	1	9 ^c
PsARC		
Mes 3	31	72 ^b
Mes 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC dos veces a la semana.

b: p < 0.001, Enbrel vs. placebo

c: p < 0.01, Enbrel vs. placebo

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

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

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

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

SE = error estándar.

a. p = 0,0001.

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

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

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

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante

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

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

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

Respuestas de Pacientes con Espondilitis Anquilosante en un Ensayo Controlado con Placebo

Respuesta espondilitis anquilosante	Porcentaje de pacientes	
	Placebo N=139	Enbrel N=138
<u>ASAS 20</u>		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
<u>ASAS 50</u>		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
<u>ASAS 70</u>		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b

a: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo

b: $p = 0,002$, Enbrel vs. placebo

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

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

En un cuarto ensayo, se evaluó la seguridad y la eficacia de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana frente a Enbrel 25 mg administrado dos veces a la semana, en un ensayo

doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes que padecían espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroiliaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

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

Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Enbrel n = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remisión parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables

**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ y c: $< 0,05$, respectivamente entre Enbrel y placebo

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroiliaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel (n = 95) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105) ($p < 0,001$). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con Enbrel fue de 4,64 para la articulación sacroiliaca (n=153) y 1,40 para la columna vertebral (n=154).

Comparado con placebo, Enbrel mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

Pacientes adultos con psoriasis en placas

Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 5.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos cada una de las 3 principales terapias sistémicas disponibles.

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

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

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

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

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

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

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

	Ensayo 2				Ensayo 3				Ensayo 4						
	Placebo n = 166 sem 12	-----Enbrel----- 25 mg Bisema- nales n = 162 sem 12		50 mg Bisema- nales n = 164 sem 12		Placebo n = 193 sem 12	-----Enbrel----- 25 mg Bisema- nales n = 196 sem 12		50 mg Bisema- nales n = 196 sem 12		Placebo n = 46 sem 12	-----Enbrel----- 50 mg Sema- nales n = 96 sem 12		50 mg Sema- nales n = 90 sem 24 ^a	
Respuesta (%)															
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				

PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 comparado con placebo

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

b. Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

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

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

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

En el ensayo 4, el grupo tratado con Enbrel tuvo una proporción superior de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) (p < 0,0001). Para pacientes que recibieron 50 mg una vez a la semana a lo largo del ensayo, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71% alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.

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

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

Anticuerpos frente a Enbrel

Se detectaron anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con etanercept. Estos anticuerpos eran todos no neutralizantes y generalmente transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

En los sujetos tratados con dosis aprobadas de etanercept en los ensayos clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoide, el 7,5% de los sujetos con artritis psoriásica, el 2% de los sujetos con espondilitis anquilosante, el 7% de los sujetos con psoriasis, 9,7 % de los sujetos con psoriasis pediátrica y el 4,8% de los sujetos con artritis idiopática juvenil.

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de

anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

En un ensayo de psoriasis a largo plazo en el que los pacientes recibieron 50 mg dos veces por semana durante 96 semanas, la incidencia de anticuerpos observada en cada punto de evaluación fue de hasta aproximadamente el 9%.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La seguridad y eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo clínico en dos fases en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis y de aparición sistémica). Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de moderada o grave, no respondedores o intolerantes a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único fármaco antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (< 0,2 mg/kg/día o máximo de 10 mg). En la primera fase, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de Enbrel por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica al día 90 fueron aleatorizados para continuar recibiendo Enbrel o recibir placebo durante cuatro meses y evaluar el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría $\geq 30\%$ en al menos 3 de los 6 criterios y empeoramiento $\geq 30\%$ en no más de uno de los 6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento $\geq 30\%$ en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría $\geq 30\%$ en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

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

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

La seguridad a largo plazo del tratamiento con Enbrel en monoterapia ($n=103$), Enbrel en combinación con metotrexato ($n=294$), o metotrexato en monoterapia ($n=197$) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo brazo, 60 pacientes con oligoartritis extendida (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se

han realizado estudios para evaluar los efectos de la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

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

Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas

	Enbrel 0.8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

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

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

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

La seguridad y eficacia de Enbrel 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante un periodo de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con Enbrel fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva (AUC) fue de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{\text{mín}}$ de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n=21) vs. 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n=16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, de dosis única, dos grupos de

tratamiento, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a 2 inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUC en estado de equilibrio de etanercept fueron de 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para Enbrel 50 mg una vez a la semana (N= 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida de eliminación es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana). Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placa tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con Enbrel, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que Enbrel no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con Enbrel.

Enbrel no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Hidrocloruro de L-Arginina, Cloruro de sodio, Sucrosa (sacarosa), Fosfato de sodio dibásico dihidrato, Fosfato de sodio monobásico dihidrato y Agua para inyección.

7.2 Incompatibilidades

Ante la falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

7.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar.

Enbrel puede ser almacenado a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un periodo individual de hasta 4 semanas; luego de las cuales, no debería ser refrigerado nuevamente. Enbrel debe ser descartado si no es utilizado dentro de las cuatro semanas de retiro de refrigeración.

Mantener las jeringas prellenadas y el autoaplicador precargado MYCLIC en el empaque secundario (caja) para protegerlo de la luz.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de Cartón con 2, 4 y 12 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 1mL + 4, 8 y 24 almohadillas con alcohol respectivamente.

Caja de cartón con 4 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 1mL + 4 almohadillas con alcohol.

7.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Antes de administrar la inyección, debe permitirse que las jeringas prellenadas de Enbrel alcancen la temperatura de ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La cubierta de la aguja no debe retirarse durante el tiempo que permite que la jeringa prellenada alcance la temperatura de ambiente. La solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas translúcidas o blancas de proteína.

Antes de la inyección, debe permitirse que el autoaplicador precargado MYCLIC alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). No se debe retirar la cubierta de la aguja mientras se permite que el autoaplicador precargado MYCLIC alcance la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas translúcidas o blancas de proteína.

Instrucciones detalladas para la administración se dan en el inserto: sección 8, “Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Enbrel” y sección 9 “Uso del autoaplicador precargado MYCLIC”.

Cualquier material no utilizado o residuo debe ser eliminado de acuerdo a las exigencias locales.

8. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE UNA INYECCIÓN DE ENBREL

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

Introducción

Paso 1: Prepararse para la inyección

Paso 2: Elegir un lugar de inyección

Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel

Paso 4: Eliminar los materiales

Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección o de administración de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar y administrar la inyección.

La disolución de Enbrel no debe ser mezclada con otro medicamento antes ser usado.

Paso 1: Prepararse para la inyección

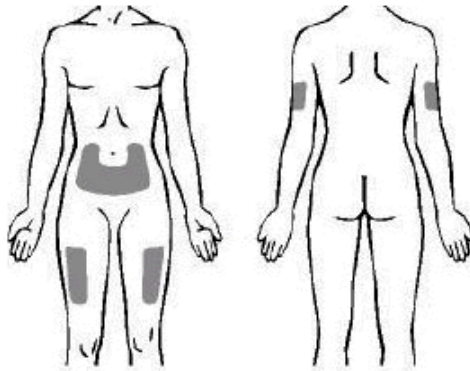
1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. Saque el envase de Enbrel, que contiene las jeringas prellenadas de la nevera y colóquelo en una superficie de trabajo plana. A partir de una de las esquinas superiores, retire hacia atrás la cubierta de papel desde la parte superior y de los lados de la bandeja. Retire una jeringa prellenada y una almohadilla impregnada con alcohol y colóquelas en la superficie de trabajo. No agite la jeringa prellenada de Enbrel. Doble la cubierta de papel hacia atrás sobre la bandeja y coloque la caja de cartón que contiene las jeringas prellenadas restantes de nuevo en el refrigerador. Por favor, lea la sección 6, para obtener instrucciones sobre la conservación de Enbrel. Si tiene alguna duda sobre la conservación, póngase en contacto con su médico, enfermero(a) o farmacéutico para una información más detallada.
3. **Usted debe esperar entre 15 y 30 minutos hasta que la solución de Enbrel en la jeringa alcance la temperatura ambiente. NO retire el capuchón de la aguja hasta que la jeringa no alcance la temperatura ambiente.** Esperar hasta que la disolución alcance la temperatura ambiente puede hacer que la inyección sea más cómoda para usted. No caliente Enbrel de ninguna otra manera (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
4. Reúna los componentes adicionales que necesitará para administrar la inyección. Esto incluye una almohadilla impregnada con alcohol de la caja de Enbrel y una bola de algodón o una gasa.
5. Lávese las manos con jabón y agua caliente.
6. Observe la solución en la jeringa. Inyecte únicamente la solución de la jeringa si es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi

transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si usted está preocupado por el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

Paso 2: Elegir un lugar de inyección

1. Los tres lugares que se recomiendan para la inyección de Enbrel, utilizando una jeringa prellenada, son los siguientes: (1) parte delantera de los muslos, (2) el abdomen, excepto en el área de 5 cm alrededor del ombligo y (3) la parte exterior de los brazos (ver Figura 1). Si usted se autoinyecta, no debería hacerlo en la parte exterior superior de los brazos.

Figura 1



2. Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de la inyección previa. **NO** administre la inyección en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. (Podría ser útil anotar los lugares de inyecciones previas).

3. Si usted o el niño presentan psoriasis, debe intentar no inyectarlo directamente en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa (“lesiones psoriásicas de la piel”).

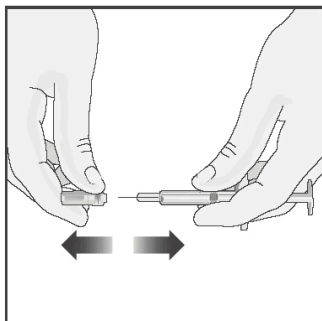
Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel

1. Limpie el lugar de inyección con una almohadilla de algodón impregnada con alcohol, mediante un movimiento circular. **NO** vuelva a tocar esta área hasta que se haya administrado la inyección.

2. Tome la jeringa prellenada de la superficie plana de trabajo. Retire el capuchón de la aguja tirando firmemente en línea recta (ver Figura 2). **Tenga cuidado de no doblar o girar el capuchón mientras lo retira para evitar daños en la aguja.**

Al retirar el capuchón de la aguja, podría haber una gota de líquido en el extremo de la aguja; esto es normal. No toque la aguja y evite que ésta toque alguna superficie. No toque ni sacuda el émbolo. Si lo hace, el líquido podría derramarse.

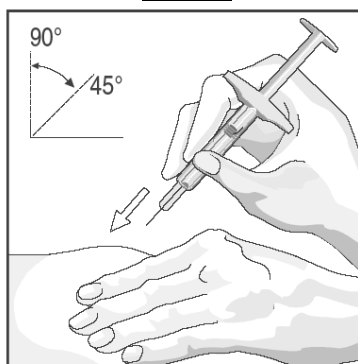
Figura 2



3. Cuando el área de piel limpiada previamente se haya secado, pellízquela y sujétela firmemente con una mano. Con la otra mano, sujete la jeringa como un lápiz.

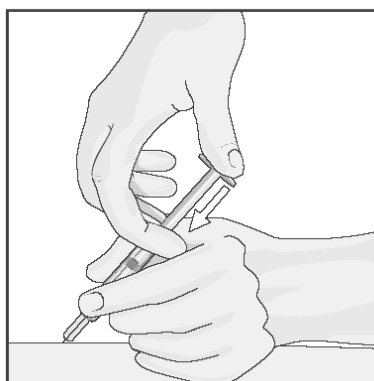
4. Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final, penetrando la piel con un ángulo entre 45° y 90° (ver Figura 3). Con la práctica, encontrará el ángulo que es más cómodo para usted o el niño. Tenga cuidado de no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lento o con gran fuerza.

Figura 3



5. Cuando la aguja esté completamente insertada dentro de la piel, suelte la piel que usted está sujetando. Con la mano libre, sujete la aguja cerca de su base para estabilizarla. Después, empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y sostenida (ver Figura 4).

Figura 4



6. Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel; tenga cuidado de mantener la jeringa en el mismo ángulo que estaba cuando se insertó. Puede producirse un ligero sangrado en el lugar de inyección. Usted puede presionar

con un algodón o con una gasa sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. No fricione el lugar de inyección. Si fuera necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.

Paso 4: Eliminación de los materiales

- La jeringa prellenada se utiliza exclusivamente para una única administración. La jeringa y la aguja **NUNCA** deben reutilizarse. **NUNCA** cubra de nuevo una aguja. Elimine la aguja y la jeringa siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico.

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que estén familiarizados con el uso de Enbrel.

9. USO DEL AUTOAPLICADOR PRECARGADO MYCLIC

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

Introducción

Paso 1: Prepararse para una inyección de Enbrel

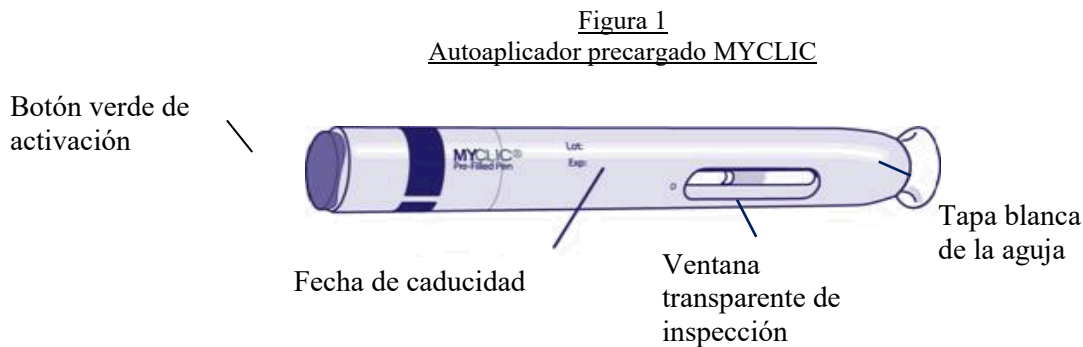
Paso 2: Elegir un lugar de inyección

Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel

Paso 4: Eliminar el autoaplicador precargado MYCLIC utilizado

Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo usar el autoaplicador precargado MYCLIC para inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo usar el autoaplicador precargado MYCLIC apropiadamente. Si tiene alguna pregunta sobre cómo inyectar, pida ayuda a su médico o su enfermero(a).



Paso 1: Prepararse para una inyección de Enbrel

1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. Reúna los elementos que necesitará para su inyección y colóquelos en la superficie seleccionada:
 - a. **Un autoaplicador precargado MYCLIC y una almohadilla de algodón impregnada con alcohol** (tome estos de la caja de los autoaplicadores precargados que usted mantiene en su nevera). No agite el autoaplicador.
 - b. **Una bola de algodón o una gasa.**
3. **Compruebe la fecha de caducidad (mes/año) en el autoaplicador.** Si ya ha transcurrido dicha fecha, no utilice el autoaplicador y póngase en contacto con su farmacéutico.
4. Inspeccione la solución en el autoaplicador precargado MYCLIC mirando a través de la ventana transparente de inspección. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido, y

puede contener pequeñas partículas blancas o casi transparentes de proteína. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si usted está preocupado por el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para una información más detallada.

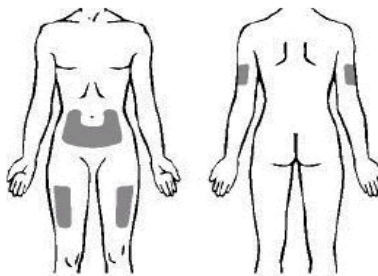
5. Deje la tapa blanca de la aguja en su sitio y espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en el autoaplicador precargado MYCLIC alcance la temperatura ambiente. Esperar hasta que la solución alcance la temperatura ambiente puede hacer que la inyección sea más cómoda para usted. No caliente el autoaplicador precargado MYCLIC de ninguna otra manera. **Deje siempre el autoaplicador precargado MYCLIC fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Mientras espera que la solución en el autoaplicador precargado MYCLIC alcance la temperatura ambiente, lea el paso 2 (a continuación) y elija el lugar de inyección.

Paso 2: Elegir un lugar de inyección (ver figura 2)

1. El lugar recomendado de inyección es la parte delantera de los muslos. Si prefiere, puede alternativamente usar la zona del abdomen, pero asegúrese de elegir un lugar al menos 5 cm distante del ombligo. Si otra persona le está administrando la inyección, también puede usarse la parte exterior superior del brazo.

Figura 2



2. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de la inyección previo. No administre la inyección en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. (Podría ser útil anotar los lugares de inyecciones previas).

3. Si usted tiene psoriasis, debe intentar no inyectarlo directamente en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa.

Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel

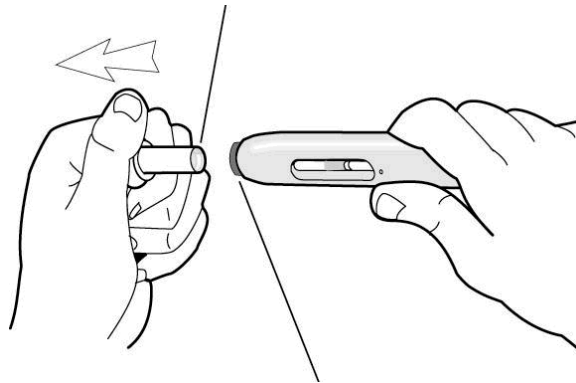
1. Tras esperar aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución en el autoaplicador precargado MYCLIC alcance la temperatura ambiente, lave sus manos con agua y jabón.

2. Limpie el lugar de inyección con una almohadilla de algodón impregnada con alcohol, mediante un movimiento circular, y permita que seque. No vuelva a tocar esta área hasta que se haya administrado la inyección.

3. Tome el autoaplicador precargado MYCLIC y retire la tapa blanca de la aguja tirando fuerte en línea recta (ver Figura 3). Para evitar dañar la aguja alojada dentro del autoaplicador precargado MYCLIC, no doble la tapa blanca de la aguja mientras la retira y no la vuelva a colocar una vez que lo haya retirado. Tras la retirada de la tapa de la aguja, usted verá un revestimiento violeta de seguridad de la aguja que se extiende ligeramente desde el extremo del autoaplicador. La aguja permanecerá protegida dentro del autoaplicador precargado MYCLIC hasta que se active el autoaplicador precargado. No use el autoaplicador precargado si se cae la tapa de la aguja.

Figura 3

Tapa blanca de la aguja

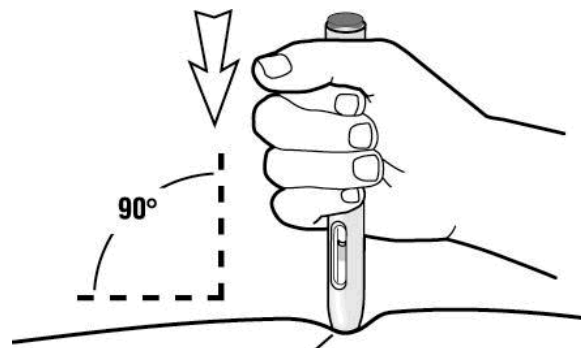


Revestimiento violeta de seguridad de la aguja

4. La inyección puede resultar más fácil y cómoda pellizcando ligeramente la piel que rodea el sitio de la inyección entre los dedos pulgar e índice de la mano libre.

5. Sujete el autoaplicador en ángulo recto (90°) con respecto al lugar de inyección. **Empuje el extremo abierto del autoaplicador de manera firme contra la piel**, de forma que el revestimiento de seguridad de la aguja se introduzca por completo dentro del autoaplicador. Se verá una ligera depresión en la piel (ver Figura 4). El autoaplicador solo puede activarse cuando el revestimiento de la aguja está introducido por completo dentro del autoaplicador.

Figura 4

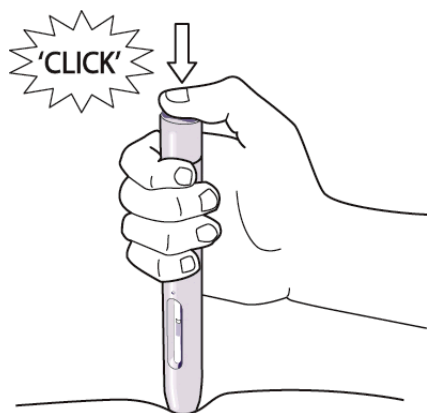


El revestimiento de seguridad de la aguja desaparece hacia el interior del autoaplicador

6. Mientras empuja el autoaplicador **de manera firme** contra la piel para asegurarse de que el revestimiento de seguridad de la aguja se ha introducido por completo dentro del autoaplicador, presione con su dedo pulgar **el centro del botón verde** situado en la parte superior del autoaplicador para iniciar la inyección (ver Figura 5). Presionando el centro del botón escuchará un click. **Continúe sujetando el autoaplicador de manera firme contra su piel hasta que escuche el segundo click**, o hasta 10 segundos tras el primer clic (lo que acontezca primero).

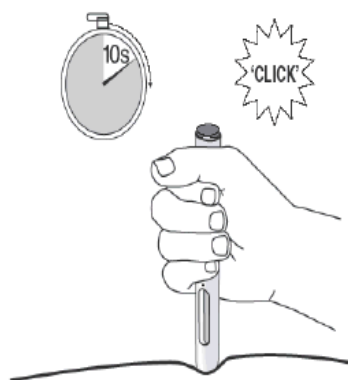
Nota: Si no consigue comenzar la inyección tal como se describe, presione el autoaplicador de manera más firme contra la piel y, a continuación, presione de nuevo el botón verde.

Figura 5



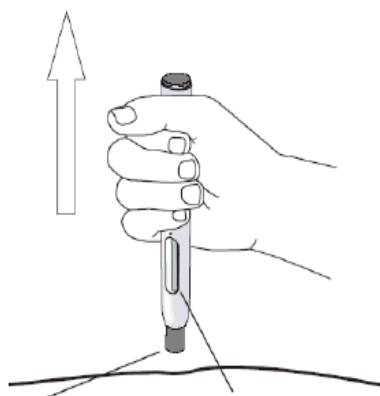
7. Al escuchar el segundo “click” (o si no escucha el segundo “click”, después de que hayan pasado 10 segundos), su inyección estará completa (ver Figura 6). Ahora puede levantar el autoaplicador de su piel (ver Figura 7). Cuando levante el autoaplicador, el revestimiento violeta de seguridad de la aguja se extenderá automáticamente para recubrir la aguja.

Figura 6



Revestimiento violeta de seguridad que se extiende para cubrir la aguja

Figura 7



La ventana de inspección de la aguja se volverá violeta

8. La ventana de inspección del autoaplicador debe estar completamente violeta, lo que confirma que la dosis se ha inyectado correctamente (ver Figura 8). Si la ventana no está completamente violeta, póngase en contacto con su enfermero(a) o farmacéutico para asistencia, ya que el autoaplicador puede no haber inyectado la solución de Enbrel completamente. No intente usar de nuevo el autoaplicador y no intente usar otro autoaplicador sin el consentimiento de su enfermero(a) o farmacéutico.

Figura 8



9. Si observa una mancha de sangre en el lugar de inyección, debe presionar el algodón o gasa sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. No frote el lugar de inyección.

Paso 4: Eliminación del autoaplicador precargado MYCLIC utilizado

- El autoaplicador solo puede utilizarse una única vez, nunca debe reutilizarse. Elimine el autoaplicador utilizado siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico. No intente volver a colocar la tapa en el autoaplicador.

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que esté familiarizado con el uso de Enbrel.

Fabricado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals – Irlanda

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_EU SPC_14Nov2019_v2