

**FICHA TÉCNICA**  
**Nepexto**  
**Etanercept 50 mg/1.0mL**  
**Etanercept 25 mg/0.5mL**  
**Solución Inyectable**

---

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nepexto

Producto biológico similar.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Nepexto 50mg/1.0mL

Cada jeringa prellenada contiene:

Etanercept..... 50 mg

Excipientes.....c.s.

Nepexto 25mg/0.5mL

Cada jeringa prellenada contiene:

Etanercept..... 25 mg

Excipientes.....c.s.

La composición de Etanercept inyectable 50mg/1.0 mL y 25 mg/0.5 mL es la misma. La diferencia está solo en el volumen de llenado.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 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).

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable).

La solución es entre transparente y opalescente, incolora o de color amarillo y está formulada con un pH de  $6.3 \pm 0.2$ . La osmolaridad de la solución es de  $310 \pm 30$  mOsm/kg.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones**

Artritis reumatoide

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

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

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

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

#### Artritis idiopática juvenil

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

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

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

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

#### Espondiloartritis axial

##### *Espondilitis anquilosante*

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

##### *Espondiloartritis axial no radiográfica*

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

#### Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

## **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Nepexto 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. A los pacientes tratados con Nepexto se les debe dar la Tarjeta para el Paciente.

Nepexto se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

### Posología

#### *Artritis reumatoide*

25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva (ver sección 5.1).

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

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

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

#### *Psoriasis en placas*

La dosis recomendada de etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o de una dosis de 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Nepexto debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Nepexto 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 dosis.

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

Nepexto solo está disponible como jeringa prellenada de 25 mg, jeringa prellenada de 50 mg y Autoinyector prellenado de 50 mg.

Por lo tanto, no es posible administrar Nepexto a pacientes pediátricos que requieren menos de una dosis completa de 25 mg o 50 mg. Los pacientes pediátricos que requieren una dosis distinta a la dosis completa de 25 mg o 50 mg no deben recibir Nepexto. Si se requiere una dosis alternativa, se deben usar otros medicamentos de etanercept que ofrezcan tal opción.

La dosis de etanercept para pacientes pediátricos se pauta en función del peso corporal. A los pacientes que tengan un peso inferior a 62.5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando las presentaciones en polvo y disolvente para solución inyectable o en polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A 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 Autoinyector prellenado.

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

#### Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0.4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 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.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar un vial de 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0.8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

En general, etanercept 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 Nepexto, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

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

#### Forma de administración

Nepexto es para vía subcutánea (ver sección 6.6).

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del inserto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Nepexto, 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 etanercept (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Nepexto. Se debe suspender la administración de Nepexto si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Nepexto 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 etanercept.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con Nepexto. 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 recomienda que se registre en la Tarjeta para el Paciente la realización de estas pruebas. 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 Nepexto si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con

Nepexto, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio de la terapia con Nepexto 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 Nepexto.

#### 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 etanercept. 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 tratamiento con Nepexto. 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 Nepexto a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Nepexto 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 etanercept. Se debe utilizar Nepexto con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

#### Tratamiento concomitante con anakinra

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

#### Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.5).

#### Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept. 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 Nepexto debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

#### Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, 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 etanercept, 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 Nepexto y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela zóster.

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

### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

#### *Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de postcomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo postcomercialización, 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 periodo de postcomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en 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 etanercept. 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 etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos postcomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

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

### Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Nepexto. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben etanercept. 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 etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron etanercept, de lo cual se desconoce el significado clínico.

### Formación de autoanticuerpos

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

### Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con etanercept 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 Nepexto los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes, y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado y palidez) mientras están tratándose con Nepexto 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 Nepexto.

### Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept (ver sección 4.8). Además, en muy 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 etanercept 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 Nepexto 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.

### Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de etanercept y metotrexato no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administra



con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de etanercept y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

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

#### Pacientes con insuficiencia renal y hepática

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Nepexto en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes postcomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando etanercept. También se han observado casos raros (< 0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de etanercept 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 etanercept.

#### Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo, de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Nepexto no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Nepexto 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 etanercept además de laterapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que etanercept 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 etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Nepexto para el tratamiento de la granulomatosis.

#### 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 etanercept, y se ha necesitado una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

#### Poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada*

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido etanercept 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 etanercept (ver más arriba el apartado de Vacunas).

##### Nepexto contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es “esencialmente exento de sodio”.

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

### Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento solo con etanercept 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 etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con etanercept (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación de etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda su uso.

### Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.4).

### 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 etanercept, 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 etanercept 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 etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Nepexto 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. Nepexto solo 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 etanercept 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 Nepexto 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 Nepexto, 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 postnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

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

No se espera que el uso de Nepexto afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 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, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con etanercept. Los antagonistas de TNF, como etanercept, 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 etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Asimismo, 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 etanercept, 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.

#### Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia postcomercialización.

Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas están listadas por orden de 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 ( $\geq 1/1.000$  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).

<b>Sistema de Clasificación Órganos</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
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,		Reactivación de la hepatitis B, infección por Listeria

				bacterianas, por micobacterias atípicas, víricas e infección por Legionella)*		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cánceres de piel no melanoma (ver sección 4.4).	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)
Trastornos del sistema 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	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada, como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			

Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea	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	Necrólisis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

\*Ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con etanercept 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 etanercept. 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 etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept, 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 7.416 pacientes tratados con etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

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

##### *Reacciones en la zona de inyección*

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept 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 etanercept, 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 recibió preparaciones tópicas, tales como corticoesteroides, 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 etanercept 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 etanercept durante un periodo 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 zóster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept 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 etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept 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 etanercept 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 etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Nepexto puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zóster), bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0.09% para los 15.402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0.06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron

por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

#### *Autoanticuerpos*

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ( $\geq 1:40$ ) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (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 etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept 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 etanercept 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 postcomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

#### *Enfermedad pulmonar intersticial*

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0.47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo postcomercialización, 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 etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Aumento de enzimas hepáticas*

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de aumento de enzimas hepáticas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0.54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de



incidencia) de acontecimientos adversos de aumento de enzimas hepáticas fue del 4.18% (frecuencia frecuente).

#### *Hepatitis autoinmune*

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

#### Población pediátrica

##### *Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

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

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas posoperatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte I, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares 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 fue similar a las observadas en los ensayos con etanercept 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 etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1.7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1.0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0.74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0.74 acontecimientos por paciente año).

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Pharmaris Perú, al correo electrónico

farmacovigilanciaperu@pharmaris.com, como titular del registro sanitario de este producto farmacéutico, o al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

#### **4.9 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/m<sup>2</sup> seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar reacciones adversas. No se conoce ningún antídoto para etanercept.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Nepexto es un medicamento biosimilar.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En psoriasis en placas, la infiltración por células inflamatorias, incluyendo las células T, conduce al incremento de los niveles de TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no 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 etanercept 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 (FARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de etanercept 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).

Las respuestas ACR 20 y 50 a los 3 y 6 meses fueron mayores en los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes tratados con placebo (ACR20: etanercept 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses, respectivamente; ACR50: etanercept 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses, respectivamente;  $p < 0,01$  etanercept frente a placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR20 y ACR50).

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron una respuesta ACR70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron etanercept, 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. Etanercept 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 etanercept a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

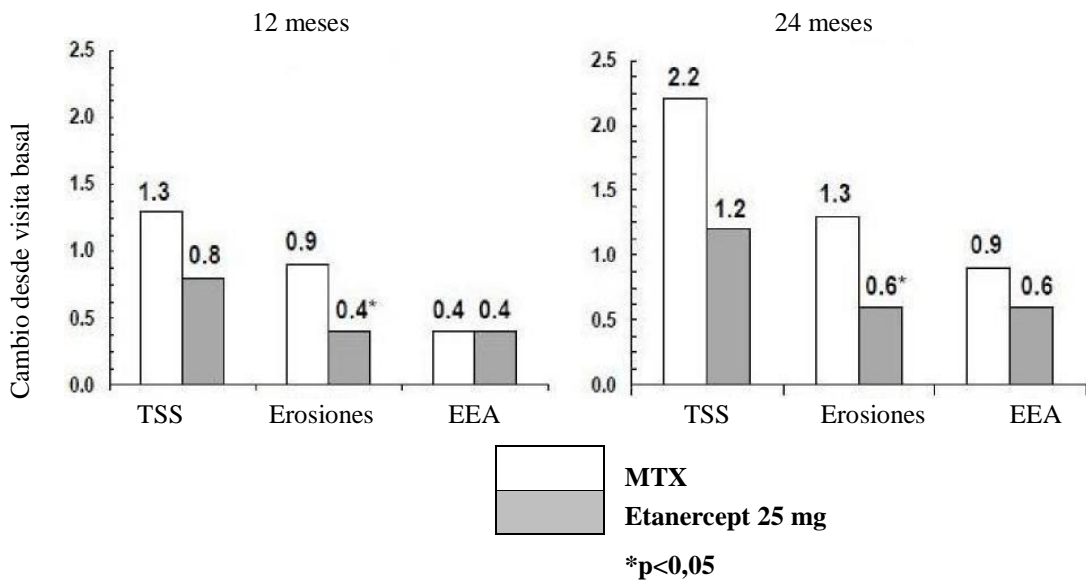
Después de la interrupción de etanercept, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con etanercept después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron etanercept sin interrupción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

La eficacia de etanercept 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 etanercept 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 etanercept, 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 etanercept 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 etanercept de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Etanercept 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 etanercept 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

**Progresión radiográfica: comparación de etanercept frente a 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 etanercept 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 etanercept 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 (FARME) distinto de metotrexato.

Los pacientes en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR0 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 etanercept en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, etanercept y metotrexato, como monoterapia.

**Resultados de eficacia clínica a los 12 meses: comparación de etanercept frente a metotrexato frente a etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración**

Variable	Metotrexato (n=228)	Etanercept (n=223)	Etanercept + Metotrexato (n=231)
<b>Respuestas ACR<sup>a</sup></b>			
ACR20	58.8%	65.5%	74.5% †,φ
ACR50	36.4%	43.0%	63.2% †,φ
ACR70	16.7%	22.0%	39.8% †,φ
<b>DAS</b>			
Visita de inicio <sup>b</sup>	5.5	5.7	5.5
Semana 52 <sup>b</sup>	3.0	3.0	2.3 <sup>†,φ</sup>
Remisión <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basal	1.7	1.7	1.8
Semana 52	1.1	1.0	0.8 <sup>†,φ</sup>

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

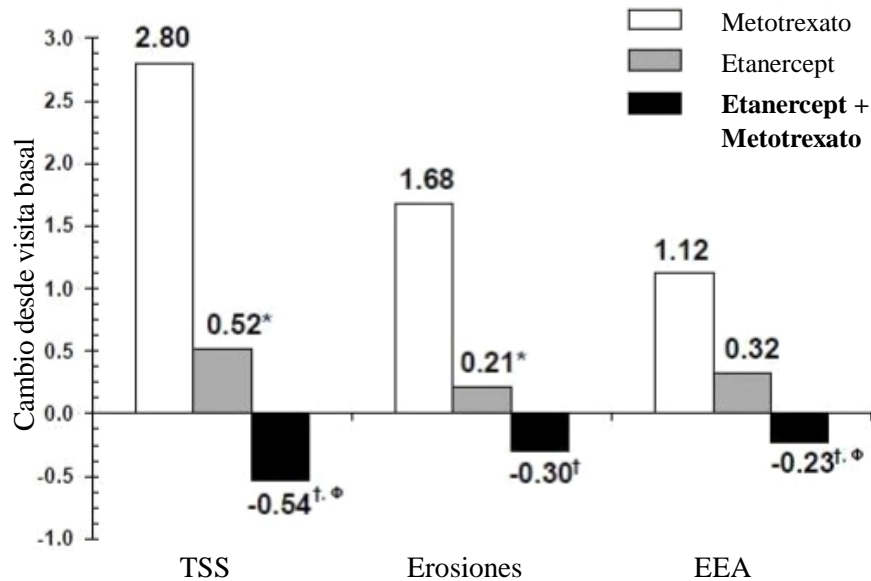
b: Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios

c: La remisión se define como DAS

Valores-p de comparación de pares: † = p<0.05 para comparaciones de etanercept + metotrexato frente a metotrexato y φ = p<0.05 para comparaciones de etanercept + metotrexato frente a etanercept.

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

**Progresión radiográfica: comparación de Etanercept vs metotrexato vs Etanercept 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 etanercept frente a metotrexato, † =  $p < 0.05$  para comparaciones de etanercept + metotrexato frente a metotrexato y  $\Phi = p < 0.05$  para comparaciones de etanercept + metotrexato frente a etanercept.

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

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS  $\leq 0.5$ ) a los 24 meses fue mayor en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de etanercept en monoterapia y de metotrexato en monoterapia (62%, 50% y 36%, respectivamente;  $p < 0.05$ ). La diferencia entre los grupos de etanercept 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 etanercept (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 etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de etanercept dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de etanercept 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 etanercept 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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  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  $\geq 2$  cm de diámetro.

Los pacientes habían sido tratados previamente con AINE (86%), FARME (80%) y corticoesteroides (24%). Los pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con metotrexato (estables durante  $\geq 2$  meses) pudieron continuar a una dosis estable de  $\leq 25$  mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis SC de 25 mg de etanercept (en función de los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, los pacientes pudieron participar en un ensayo de extensión, abierto, a largo plazo, durante un periodo máximo de 2 años.

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

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

Respuesta de la artritis psoriásica		Porcentaje de pacientes	
		Placebo n=104	Etanercept n=101
ACR20	Mes 3	15	59 <sup>b</sup>
	Mes 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR50	Mes 3	4	38 <sup>b</sup>
	Mes 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR70	Mes 3	0	11 <sup>b</sup>
	Mes 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Mes 3	31	72 <sup>b</sup>
	Mes 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg etanercept SC dos veces a la semana

b:  $p < 0.001$ , etanercept frente a placebo

c:  $p < 0.01$ , etanercept frente a placebo

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Etanercept 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 etanercept en relación con los tratados con placebo ( $p < 0.001$ ).

En el ensayo de artritis psoriásica se evaluaron las alteraciones radiográficas. Se obtuvieron radiografías de las manos y de las muñecas al comienzo del ensayo, y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se incluye a continuación, se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían

abandonado el ensayo por cualquier motivo, habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS  $\leq 0.5$ ) a los 12 meses fue mayor en el grupo de etanercept, en comparación con el grupo de placebo (73% frente al 47%, respectivamente,  $p \leq 0.001$ ). El efecto de etanercept sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con 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**

<b>Periodo</b>	<b>Placebo (n=104)</b>	<b>Etanercept (n=101)</b>
Mes 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) <sup>a</sup>

SE = error estándar

<sup>a</sup>  $p=0.0001$

El tratamiento con etanercept 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 etanercept, 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 etanercept en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se comparó la administración de 25 mg de etanercept dos veces a la semana frente al placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 203 fueron tratados con etanercept. 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  $\geq 30$  para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual  $\geq 30$  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 FARME, AINE o corticoesteroides 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 etanercept (según 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 etanercept dio lugar a mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las 2 semanas del inicio del tratamiento.



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

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

a: p<0,001, etanercept frente a placebo

b: p<0,002, etanercept frente a placebo

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron 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 etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana frente a etanercept 25 mg administrado dos veces a la semana, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes que padecían espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Ensayo 1*

La eficacia de etanercept 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 AINE. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de etanercept 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 etanercept durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (RM)

se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con etanercept 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**

Respuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n=106 a 109*	Etanercept n=103 a 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36.1	52.4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10.4	33.0 <sup>a</sup>
ASAS remisión parcial	11.9	24.8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23.9	43.8 <sup>b</sup>

\*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables

\*\*ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

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

<sup>a</sup>: p<0,001, <sup>b</sup>: < 0,01 y <sup>c</sup>: < 0,05, respectivamente entre etanercept 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 sacroilíaca, determinada mediante RM, en los pacientes que recibían etanercept. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con etanercept (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 RM para los pacientes tratados con etanercept fue de 4.64 para la articulación sacroilíaca (n=153) y 1.40 para la columna vertebral (n=154).

Comparado con placebo, etanercept 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 etanercept 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 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.

*Ensayo 2*

Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con etanercept en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1.3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de etanercept sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la enfermedad inactiva y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas (periodo 3).

En el periodo 2, la proporción de pacientes que experimentaron  $\geq 1$  brote de la enfermedad aumentó del 22% (25/112) en la semana 4 al 67% (77/115) en la semana 40. En general, el 75% (86/115) de los pacientes experimentaron un brote de la enfermedad en cualquier momento en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept.

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

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de etanercept fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de la enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con etanercept (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1),  $p < 0.0001$ .

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de estos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 48 semanas).

#### *Pacientes adultos con psoriasis en placas*

Se recomienda el uso de etanercept en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo 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 etanercept frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en ensayos que comparen directamente etanercept con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de etanercept 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 II en pacientes con psoriasis en placas activa, pero clínicamente controlada, en los que la superficie corporal afectada era  $\geq 10\%$  y tenían una edad  $\geq 18$  años. Se aleatorizaron ciento doce pacientes (112) que recibieron una dosis de 25 mg de etanercept (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 etanercept 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 etanercept antes mencionadas. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con etanercept (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 etanercept, 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el ensayo 1, el grupo tratado con etanercept 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 etanercept había alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. A continuación se muestran los resultados de los ensayos 2, 3 y 4.

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

Respuesta (%)	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisemanales		50 mg bisemanales			25 mg bisemanales	50 mg bisemanales		50 mg semanales	50 mg semanales
		n=166	n=162	n=162	n=164						
sem 12	sem 12	sem 24 <sup>a</sup>	sem 12	sem 24 <sup>a</sup>	sem 12	sem 12	sem 12	sem 12	sem 12	sem 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71

DSGA <sup>b</sup> aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64
---	---	-----	----	-----	----	---	-----	-----	---	-----	----

\* $p \leq 0,0001$  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 etanercept 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 etanercept, respuestas significativas respecto a placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de terapia.

El ensayo 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Durante el periodo sin tratamiento, se evaluó la incidencia de rebrotes ( $PASI \geq 150\%$  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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept*

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

#### Población pediátrica

### *Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

La seguridad y eficacia de etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 tres de los seis criterios y empeoramiento  $\geq 30\%$  en no más de uno de los seis 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 tres de los seis criterios principales de la AIJ y mejoría  $\geq 30\%$  en no más de uno de los seis criterios principales y un mínimo de dos 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 etanercept 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  $\geq 116$  días para los pacientes que recibieron etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept en monoterapia ( $n=103$ ), etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 etanercept tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

#### *Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*

La eficacia de etanercept 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  $\geq 3$ , BSA  $\geq 10\%$  y PASI  $\geq 12$ ). 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 etanercept 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 etanercept presentaron respuestas de eficacia positiva (p. ej., PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados a placebo.

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

	Etanercept 0.8 mg/kg una vez por semana (n=106)	Placebo (n=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup>. 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 etanercept una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante la fase abierta son similares a las observadas en el periodo doble ciego.

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

La seguridad y eficacia de etanercept 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 etanercept fue generalmente comparable a la del estudio original de 48-semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

## Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de etanercept, 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  $235 \pm 96.6$   $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron  $C_{\text{max}}$  de 2.4 mg/l frente a 2.6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1.2 mg/l frente a 1.4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mg  $\times$  h/l frente a 316 mg  $\times$  h/l para 50 mg de etanercept una vez a la semana (n=21) frente a 25 mg de etanercept dos veces a la semana (n=16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos brazos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUC en estado estacionario de etanercept fueron de 466  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  y 474  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ , en el caso de 50 mg de etanercept administrado una vez a la semana (n=154) y 25 mg de etanercept 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 7.6l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10.4l.

## Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida 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 etanercept 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 dosis.

### *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 dosis.

#### *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 etanercept en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular se administró a 69 pacientes (de edades entre 4 y 17 años), 0,4 mg de etanercept/kg dos veces a la semana durante tres 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 µg/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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios toxicológicos con etanercept, 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 etanercept no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad posnatal con etanercept.

Etanercept no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1.000 mg/kg. Etanercept no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27-veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glicina  
Citrato trisódico dihidratado  
Fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado  
Sucrosa  
Cloruro de sodio  
Agua para inyección

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de validez

24 meses

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese en refrigerador a 2-8 °C.

No congelar

Mantener el producto en su empaque original para protegerlo de la luz.

Nepexto puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 °C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Nepexto se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes desde su retiro de la refrigeradora.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Nepexto 25 mg/0.5mL solución inyectable

Caja de cartón con 1 Jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 0.5 mL con aguja insertada N° 27G ½.

Caja de cartón con 4 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0.5 mL con aguja insertada N° 27G ½.

Caja de cartón con 12 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0.5 mL con aguja insertada N° 27G ½.

### Nepexto 50 mg/1.0mL solución inyectable

- Caja de cartón con 1 Jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

- Caja de cartón con 1 autoinyector conteniendo una jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

- Caja de cartón con 4 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

- Caja de cartón con 4 autoinyectores cada uno contiene una jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

- Caja de cartón con 12 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

- Caja de cartón con 12 autoinyectores cada uno contiene una jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 1 mL con aguja insertada N° 27G ½.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

25 mg solución inyectable en jeringa prellenada y 50 mg solución inyectable en jeringa prellenada

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que la jeringa prellenada de Nepexto, para un solo uso, alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 30 minutos). La disolución no debe entibiarse de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

El capuchón de la aguja no se debe retirar mientras se espera a que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente.

La solución debe ser entre transparente y opalescente, incolora o de color amarillo, y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcida o blanca.

En las “Instrucciones de uso”, del inserto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

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

#### 50 mg solución inyectable en Autoinyector prellenado

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que las autoinyectores prellenadas de Nepexto, para un solo uso, alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente durante 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que el Autoinyector prellenado alcance la temperatura ambiente. Al examinar la solución a través del visor de inspección, este debe ser entre transparente y opalescente, incoloro o de color amarillo, y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcida o blanca.

En las “Instrucciones de uso” del inserto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

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

#### **Fabricado por:**

LUPIN LIMITED (BIOTECH DIVISION)

#### **Bajo licencia de:**

Mylan Pharmaceuticals Private Limited



Mylan Pharmaceuticals Private Limited

**Fecha de la revisión de texto de la ficha técnica:** 15/03/2022