

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENBREL[®] 25 mg
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON SOLVENTE
ETANERCEPT

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes activos

Etanercept (INN)

Etanercept es una proteína de fusión del receptor de factor de necrosis tumoral humano (TNFR) p75 Fc producido por tecnología de recombinación de ADN en el sistema de expresión celular mamífero, el ovario de hámster chino (CHO)^{1,2}. Etanercept es un dímero de una proteína quimérica genéticamente desarrollada por la fusión del dominio de unión de ligando extracelular del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75) y el dominio Fc de IgG1 humana. El componente Fc de Etanercept contiene el componente esencial, las regiones CH₂ y CH₃ pero no la región CH₁ de la IgG1.

Solubilidad: Etanercept es soluble en agua.

Peso molecular: (aparente) 150 kilodalton

Características físicas

La solución reconstituida de Etanercept es transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarilla, con un pH de 7,4 ± 0,3.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Todas las formas farmacéuticas de etanercept son para inyección subcutánea.

Liofilizado y solvente para preparar solución inyectable.

Composición y características farmacéuticas

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

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

Solvente: agua estéril para inyección USP.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 *Indicaciones terapéuticas*

- **Adultos con artritis reumatoide**

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

- **Pacientes pediátricos con artritis reumatoidea juvenil**

Etanercept se indica para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños de 2 a 17 años de edad que han tenido una inadecuada respuesta a uno o más DMARDs.^{3,4}

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

Tratamiento de artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o que han demostrado intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o que han demostrado intolerancia al tratamiento.¹¹⁵

- **Adultos con artritis psoriásica**

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

- **Adultos con espondilitis anquilosante**

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

- **Espondiloartritis axial no radiográfica**

Etanercept se indica para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica severa con signos claros de inflamación identificados por el aumento de PCR y/o la evidencia en IRM en adultos que no habían respondido adecuadamente o son intolerantes al tratamiento con AINES.¹²³

- **Adultos con psoriasis en placas**

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

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

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

4.2 *Dosis y método de administración*

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

Adultos (a partir de 18 años)

Artritis reumatoídea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

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

Psoriasis en placas

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

Los pacientes adultos pueden ser tratados intermitentemente o continuamente, según el criterio del médico y las necesidades individuales de cada paciente (consultar la sección 5.1). El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta después de las 12 semanas. Con el uso intermitente, en los ciclos de tratamiento siguientes al ciclo inicial se debe usar una dosis de 50 mg una vez por semana o de 25 mg dos veces por semana.

Población pediátrica

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

prellenada o autoinyector prellenado.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de etanercept para pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad con AIJ activa de curso poliarticular es 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dados dos veces a la semana como una inyección subcutánea separadas 72-96 horas o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados una vez por semana.¹¹⁵

El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan respuesta en un plazo de 4 meses. Los glucocorticoides, drogas anti-inflamatorias no-esteroidales (AINEs) o analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con etanercept.

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

Uso en pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de dosis.⁵⁻⁶

Uso en pacientes con daño renal

No se requiere ajuste de dosis.

Uso en pacientes con daño hepático

No se requiere ajuste de dosis.

Método de administración

Administrar etanercept como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o zona superior del brazo.

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

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

Ver también folleto de información al paciente.

Los pacientes o personal de asistencia médica responsable de la administración de etanercept deben ser instruidos acerca de la mezcla del polvo con el solvente. La solución reconstituida de etanercept es un líquido incoloro a ligeramente amarillo y transparente a

ligeramente opalescente.

Uso pediátrico

Enbrel[®] no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1). Para obtener información de seguridad pediátrica específica con respecto a neoplasias, vacunaciones y enfermedades intestinales inflamatorias consultar las secciones 4.4 y 4.8.

4.3 *Contraindicaciones*

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

Etanercept está contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis. (ver secciones 4.4 y 4.8)

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

4.4 *Advertencias y precauciones especiales de uso*

- ***Infecciones***

Se ha informado de serias infecciones, sepsis y tuberculosis, incluyendo muertes, con el uso de etanercept. (Ver sección 4.8). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones fueron causadas por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).⁷ También han sido reportadas enfermedades oportunistas (Incluyendo Listeriosis y Legionelosis).^{7,8} Los pacientes que desarrollan una nueva infección, mientras están bajo tratamiento, deben ser monitoreados rigurosamente. La administración de etanercept debería suspenderse en caso de infección seria. Los médicos deben tener precaución cuando se considera el uso de etanercept en pacientes con una historia de infecciones recurrentes o crónicas, o con condiciones previas que pueden predisponer a los pacientes a las infecciones (diabetes). (ver secciones 4.3 y 4.8)

Los pacientes deben ser evaluados por infecciones antes, durante y después del tratamiento con etanercept, tomando en consideración que la vida media de eliminación promedio de etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).⁹

Se ha reportado de infecciones oportunistas, incluyendo infecciones invasivas por hongos en pacientes que reciben etanercept. En algunos casos, los hongos y otras infecciones oportunistas no son reconocidos, y esto ha resultado en demoras en tratamientos apropiados, algunas veces con resultado de muerte. En muchos de los informes, los pacientes también han recibido medicamentos concomitantes incluyendo inmunosupresores.⁸ En evaluaciones de pacientes por infecciones, el profesional al cuidado de la salud debería considerar el riesgo para el paciente por las infecciones oportunistas relevantes (ejemplo., exposición a micosis endémica).

- ***Tuberculosis (TB)***

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

Antes de iniciar la terapia con Enbrel[®], cualquier paciente con mayor riesgo de tuberculosis debe ser evaluado por infecciones activas o latentes. La profilaxis de infecciones de tuberculosis latente debería ser iniciada antes de la terapia con Enbrel[®]. Algunos pacientes que resultaron negativos para tuberculosis latente previos a recibir etanercept desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deberían monitorear signos y síntomas de tuberculosis activa a los pacientes que reciben Enbrel[®], incluso aquellos que resultaron ser negativos para infección de tuberculosis latente. Las directrices locales aplicables debieran ser consultadas. Los pacientes con AR (Artritis Reumatoide) tienen una tasa aumentada de la infección de Tuberculosis.

- ***Reactivación del virus Hepatitis B***

Se ha reportado la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en los pacientes que son portadores crónicos de este virus que están recibiendo agentes anti-TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de estos informes han ocurrido en pacientes que recibían concomitantemente otras medicaciones que inhiben el sistema inmune, que puede también contribuir a la reactivación de HBV. Los pacientes con riesgo de infección HBV deberían ser evaluados para evidencia previa de infección HBV antes de iniciar la terapia anti-TNF.¹⁰

Aunque una relación causal no se ha establecido para el etanercept, se debe tener precaución al administrar el etanercept en los pacientes identificados como portadores de HBV. Si el etanercept se utiliza en portadores de HBV, los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de la infección activa de HBV.¹²⁰

- ***Empeoramiento de hepatitis C***

Ha habido reportes de empeoramiento de hepatitis C en pacientes que están recibiendo etanercept, aunque una relación causal con etanercept no ha sido establecida.¹⁰

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha asociado la administración concomitante de etanercept y anakinra con un mayor riesgo de infecciones serias y neutropenia. Esta combinación no ha demostrado producir un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.5).¹¹

Tratamiento concomitante con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (ver sección 4.5).¹²

- ***Granulomatosis de Wegener***

En un estudio controlado con placebo en 180 pacientes con granulomatosis de Wegener, el agregado de etanercept en tratamiento convencional (ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no demostró ser más eficaz que el tratamiento convencional solo. El grupo de pacientes que recibió etanercept presentó más tumores no cutáneos de distintos tipos que el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento convencional. No se recomienda la administración de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.¹³

- ***Hepatitis alcohólica***

En un estudio de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica moderada a severa [Modelo promedio para Enfermedad Hepática Terminal (MELD), Puntaje=25]. Enbrel[®] no fue eficaz y el rango de mortalidad de pacientes tratados con Enbrel[®] fue significativamente mayor después de 6 meses. Las infecciones fueron altas también en el grupo tratado con Etanercept.¹⁴ El uso de Etanercept en pacientes para el tratamiento de hepatitis alcohólica no es recomendado.

Los médicos deberían usar Enbrel[®] con precaución en pacientes que hayan tenido también hepatitis alcohólica moderada a severa. La tapa de goma de la jeringa del solvente contiene látex (goma natural seca). Los pacientes o asistentes deben comunicarse con su médico antes de usar etanercept si maniobrará la tapa de goma de la jeringa del solvente o si el etanercept se administrará a alguien que tiene posible hipersensibilidad (alergia) al látex.¹⁵

- ***Reacciones alérgicas***

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Si se presenta alguna reacción anafiláctica o reacción alérgica seria, discontinuar la administración inmediatamente. (ver sección 4.8).

- ***Inmunosupresión***

Todo tratamiento anti-TNF, incluido etanercept, puede afectar las defensas del huésped contra las infecciones y procesos malignos debido a que el TNF media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria celular.

- ***Neoplasias y desórdenes linfoproliferativos***

Neoplasias Sólidas y hematopoyéticas (excluyendo Cáncer de piel, no melanoma)

Reportes de neoplasias afectando varios sitios han sido recibidos en período postmarketing.¹⁶ En las porciones controladas de estudios clínicos de antagonistas TNF, se han observados más casos de linfoma entre pacientes que están recibiendo antagonistas TNF comparados con pacientes control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara y el período de seguimiento de pacientes placebo fue más corto que para los pacientes que estaban recibiendo terapia con antagonista TNF.¹²⁴ Más allá, hay un conocimiento incrementado de riesgo en pacientes con artritis reumatoídea de larga data, altamente activo, con enfermedad inflamatoria que complica la estimación del riesgo.¹²⁴ Análisis posteriores de ensayos clínicos de artritis reumatoídea con etanercept, no tienen ni confirmado ni excluido un riesgo incrementado de neoplasias.¹⁷

Neoplasias (particularmente linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas fatales han sido reportadas entre niños y adolescentes quienes recibieron tratamiento con antagonistas TNF, incluyendo etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores de manera concomitante.¹⁸

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

- ***Cáncer a la piel***

Se ha informado cáncer de piel melanoma y no melanoma (NMSC) en pacientes tratados con antagonista TNF incluyendo etanercept.¹⁹ Se han informado casos de postcomercialización para células carcinógenas de Merkel de manera muy infrecuente, en pacientes tratados con Etanercept.²⁰ Se recomiendan exámenes de piel periódicos en los pacientes que tienen un mayor riesgo al cáncer de piel.

Combinando los resultados de porciones controladas de estudios clínicos con etanercept, se observaron más casos de NMSC en pacientes que recibieron etanercept comparado con pacientes control, particularmente en pacientes con psoriasis.²¹

- ***Reacciones hematológicas***

Se ha informado de escasos eventos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con etanercept²². Se debe tener precaución al tratar pacientes con etanercept que tengan historia previa de discrasia sanguínea. A todos los pacientes se les debe aconsejar consultar inmediatamente a su médico, en caso de desarrollar signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (por ejemplo fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangramiento, palidez), mientras estén con etanercept, deben consultar inmediatamente un médico. Estos pacientes deben ser evaluados urgentemente, incluyendo un completo recuento sanguíneo; y de confirmarse la discrasia sanguínea, debe discontinuarse el uso de etanercept.

- ***Formación de autoanticuerpos***

El tratamiento con etanercept puede asociarse con la formación de anticuerpos autoinmunes. (ver sección 4.8).

- ***Vacunas***

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

En un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna polivalente de polisacáridos neumocócicos en la semana 4. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept en este estudio pudieron desarrollar una respuesta inmunitaria linfocítica B eficaz para vacunas pneumocócicas polisacáridas, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente más bajos y menos pacientes alcanzaron elevaciones del doble en

títulos comparado a pacientes que no recibieron Enbrel®. El significado clínico de esto es desconocido²³. No deberán administrarse vacunas preparadas con cepas vivas concomitantemente con etanercept. Es aconsejable, en la medida de lo posible, que los pacientes pediátricos estén al día con todas las inmunizaciones conforme al plan de vacunación vigente, antes de comenzar el tratamiento con Etanercept.

- ***Eventos neurológicos***

Aunque no se han desarrollado estudios clínicos evaluando la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, estudios de otros antagonistas TNF, en pacientes con esclerosis múltiple, han mostrado un aumento en la actividad de la enfermedad.²⁴ Ha habido escasos informes de desórdenes desmielinizantes en el SNC, en pacientes tratados con etanercept (ver sección 4.8)^{25,26}. Adicionalmente, se han informado polineuropatías periféricas desmielinizantes muy raras (incluyendo el Síndrome de Guillian-Barré).¹³¹ Se recomienda una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio al prescribir etanercept en pacientes con desórdenes desmielinizantes en el SNC recientes o preexistentes, o en aquellos que se considere que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante²⁶.

- ***Insuficiencia cardiaca congestiva***

Se han presentado informes post-marketing de agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes tratados con etanercept. También ha habido raros (<0,1%) informes de nueva aparición de ICC, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes han sido menores de 50 años de edad.¹²⁹ Dos estudios clínicos que evaluaron el empleo de etanercept en el tratamiento de la ICC debieron ser cancelados prematuramente por falta de eficacia. Si bien los resultados de uno de estos estudios sugirieron una posible tendencia a la agudización de la ICC en los pacientes asignados al tratamiento con etanercept, no son concluyentes. Además, un estudio clínico que evaluó el empleo de infliximab (anticuerpo monoclonal que se une al TNF-alfa) en el tratamiento de la ICC finalizó prematuramente debido al aumento de la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Se recomienda precaución cuando se administre etanercept a pacientes que también presenten ICC.²⁸

- ***Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes***

Ha habido reportes de hipoglicemia seguidos del inicio del tratamiento con Enbrel® en pacientes que reciben medicamentos para la diabetes, necesitando una reducción de la medicación anti-diabética en algunos de estos pacientes.²⁹

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

Ha habido reportes de Enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) en artritis juvenil crónica en pacientes tratados con etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de IBD. La relación causal con etanercept no es clara, ya que las manifestaciones clínicas de la IBD han sido observadas en pacientes con artritis juvenil crónica no tratada.³⁰

Información a los pacientes:

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

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*Tratamiento concomitante con anakinra*

Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes que ya recibían metotrexato, los pacientes tratados con etanercept y anakinra presentaron una mayor incidencia de infecciones serias y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (Ver sección 4.4).¹¹

Tratamiento concomitante con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept resultó en mayores incidencias de efectos adversos graves. Esta combinación no ha demostrado aumentar los beneficios clínicos; dicho uso no está recomendado (consultar la sección 4.4).¹²

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un estudio clínico en pacientes que recibían dosis fijas de sulfasalazina, agregándoseles etanercept, los pacientes en el grupo combinado presentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de leucocitos en comparación con los grupos de monoterapia con etanercept o sulfasalazina,³¹ Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Ausencia de Interacciones

No se ha observado interacciones cuando etanercept se administra con glucocorticoides, **salicilatos, (excepto sulfasalazina),**³¹ drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), analgésicos o metotrexato en estudios clínicos con pacientes adultos con artritis reumatoídea.³²

Metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de etanercept³³

No se observaron interacciones farmacocinéticas droga-droga clínicamente significativas en los estudios con digoxina^{34,35} y warfarina.^{36,37}

4.6 Embarazo, fertilidad y lactancia

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante el embarazo. Un registro de embarazos de etanercept comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en los bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a etanercept en el primer trimestre (n = 319) frente a las no expuestas a etanercept durante el embarazo (n = 144). El odds ratio ajustado, en todos los casos para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 - 7,35) y al eliminar los

trastornos cromosómicos y genéticos conocidos fue de 2,49 (IC del 95%: 0,92 - 6,68). Los resultados no mostraron ningún aumento de la frecuencia de malformaciones menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo un aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso en el desarrollo postnatal. Etanercept sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.¹²⁶

No se dispone de datos preclínicos de toxicidad peri y postnatal de etanercept y de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y desempeño reproductivo general^{38,39}. Se ha realizado estudios experimentales de toxicidad en ratas y conejos. La exposición sistémica de etanercept, basada en el AUC, en ratas y conejos son 21 a 25 veces más altos que en humanos a la dosis terapéutica humana usual de 50 mg semanales, y son aproximadamente de 10 a 13 veces mayores que en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). No se observó evidencias de daño al feto en ratas o conejos o ratas neonatales debido a etanercept.⁴⁰ Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Etanercept atraviesa la placenta y ha sido detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. El impacto clínico de esto es desconocido, sin embargo, los lactantes podrían tener mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas por 16 semanas luego de la última dosis de etanercept de la madre, generalmente no es recomendada.^{121,122}

No se ha establecido el uso seguro de etanercept durante la lactancia. Se ha informado que el etanercept se excreta en la leche humana después de la administración subcutánea.^{116,117,118,119} Tras la administración subcutánea a ratas en período de lactancia, etanercept se excretó en la leche, detectándose en el suero de la cría.⁴¹ Ya que muchas drogas e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, mientras se esté lactando.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Pacientes adultos

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

Reacciones en el sitio de la inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con etanercept tuvieron una mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) en comparación con los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue mayor en el primer mes y disminuyó subsecuentemente. En estudios clínicos, estas reacciones fueron en general transitorias

con una duración media de 4 días.¹²⁴

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de la inyección también presentaron reacciones en los sitios de inyección previos.

En la experiencia post-venta, también se observó sangramiento y hematomas en el sitio de la inyección, en conexión con la terapia de etanercept.^{42,23}

Infecciones

Se ha informado de infecciones serias y fatales; los patógenos informados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. También se han informado infecciones oportunistas incluyendo infecciones fungoides, parasitarias (incluyendo protozoosis), virales (incluyendo herpes zoster), bacterianas (incluyendo *Listeria* y *Legionella* e infecciones de micobacterias atípicas) (ver sección 4.4).^{7,8,44,124} Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente reportadas incluyeron *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, y *Histoplasma*.¹²⁴

En estudios controlados de pacientes con artritis reumatoídea y artritis psoriásica, la tasa de informes de infecciones graves (fatales, amenaza de vida o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos) y los con infecciones menos serias, fueron similares con placebo o etanercept al ajustarse la duración de la exposición. Las infecciones respiratorias altas fueron las infecciones leves más comúnmente informadas.

Los informes de estudios clínicos en pacientes con sepsis establecida, sugirieron que el tratamiento con etanercept podía aumentar la mortalidad en estos pacientes.⁴⁵

Reacciones alérgicas

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

Malignidades y trastornos linfoproliferativos

Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-marketing.¹⁵

Se comunicaron tumores malignos en un estudio clínico en pacientes tratados por granulomatosis de Wegener (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexate de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común).¹³¹ Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.⁶³

Enzimas hepáticas elevadas

En los períodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de la incidencia) de los eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas en los pacientes que recibieron etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0,54% (poco común). En los períodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de la incidencia) de los eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas fue de 4,18% (común).¹³⁰

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).¹³¹

Formación de Autoanticuerpos

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

Se han descrito casos raros⁴⁶ de pacientes, incluyendo pacientes con artritis reumatoídea de factor reumatoídeo positivo, que desarrollaron nuevos autoanticuerpos junto con síndrome lupoide^{46,47} o erupciones compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide según presentación clínica y biopsia.⁴⁸ (Véase tabla en *Otros informes adversos*).

Otros Informes Adversos

La tabla a continuación de efectos indeseados sospechosos, se basa en estudios clínicos y/o reportes espontáneos postmarketing.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y frecuencias enumeradas ordenadas en orden de frecuencias decrecientes dentro de su Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)¹³¹

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia [†] n/N (%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones (incluso infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel) ^{7,131}	1977/4990 (39,619)
	Infecciones graves (incluso neumonía, celulitis, artritis bacterial, ¹³¹ sepsis e infección parasitaria) ⁷	29/4990 (0,581)
	Tuberculosis	2/6895 (0,0290)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia † n/N (%)
	Infecciones oportunistas (incluso infecciones invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas, infecciones virales ¹²⁴ y Legionella) ^{7,131} (consulte la sección 4.4)	1/6895 (0,0145)
	Listeria ^{*7,131}	0/6895 (0,000)
	Reactivación de la hepatitis B ^{*120,131}	0/6895 (0,000)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)	Cánceres de la piel tipo no melanoma ²¹ (consulte la sección 4.4)	18/6895 (0,261)
	Melanoma maligno ^{19,131} (consulte la sección 4.4)	3/6895 (0,0435)
	Leucemia ^{*131}	2/6895 (0,0290)
	Linfoma ^{*131}	1/6895 (0,0145)
	Carcinoma de las células de Merkel ^{*20,131} (consulte la sección 4.4)	0/6895 (0,000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^{50,131}	29/4990 (0,581)
	Leucopenia ⁵¹	22/4990 (0,440)
	Neutropenia ⁵²	14/4990 (0,280)
	Trombocitopenia ⁴⁹	6/4990 (0,120)
	Pancitopenia ⁵³ (consulte la sección 4.4)	1/4990 (0,0200)
	Anemia aplásica ^{*53,131} (consulte la sección 4.4)	0/6895 (0,000)
	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos) ^{*59,131}	0/6895 (0,000)
Trastornos del sistema immune	Reacciones alérgicas ⁵⁴ (<i>consulte la sección a continuación, Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>)	488/4990 (9,779)
	Vasculitis (incluso vasculitis ANCA positiva) ^{55,56,57,131}	11/6895 (0,159)
	Formación de autoanticuerpos ⁴⁸	7/6895 (0,101)
	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluso broncoespasmo) ⁵⁸	3/6895 (0,0435)
	Sarcoidosis ¹²⁵	1/6895 (0,0145)
Trastornos del sistema nervioso	Eventos desmielinizantes del SNC, incluso esclerosis múltiple y afecciones desmielinizantes localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa ^{24,25} (consulte la sección 4.4)	3/6895 (0,0435)
	Convulsiones ^{60,131}	3/6895 (0,0435)
	Eventos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal ^{*131} (consulte la sección 4.4)	2/6895 (0,0290)
Trastornos oculares	Uveítis ⁶¹	17/6895 (0,246)
	Escleritis ⁶²	9/6895 (0,130)
Trastornos cardíacos	Empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva ^{28,129,131}	12/6895 (0,174)
	Nueva insuficiencia cardíaca congestiva ^{28,129,131}	3/6895 (0,0435)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo incluso fibrosis pulmonar y neumonitis) ⁶³	3/4990 (0,0601)
Trastornos hepatobiliares	Enzimas hepáticas elevadas ¹³⁰ (<i>consulte</i>	12/2234 (0,537) [‡]

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia † n/N (%)
	<i>Enzimas hepáticas elevadas más arriba)</i>	
	Hepatitis autoinmune ⁶⁵	1/4990 (0,0200)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ⁶⁷	294/6895 (4,263)
	Prurito ⁶⁶	208/6895 (3,0166)
	Urticaria ⁵⁴	55/6895 (0,797)
	Psoriasis (nueva aparición o exacerbación; incluyendo todos los subtipos)	31/6895 (0,449)
	Angioedema ¹²⁴	8/6895 (0,116)
	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad) ^{69,131}	4/6895 (0,0580)
	Erupción psoriasiforme ^{*,68,131}	0/6895 (0,000)
	Síndrome de Stevens-Johnson ^{*,70,131}	0/6895 (0,000)
	Eritema multiforme ^{*,71,131}	0/6895 (0,000)
	Necrólisis epidérmica tóxica ^{*,70,131}	0/6895 (0,000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus ^{46,47}	1/6895 (0,0145)
	Lupus eritematoso cutáneo ^{*,48,131}	0/6895 (0,000)
	Lupus eritematoso cutáneo subagudo ^{*,48,131}	0/6895 (0,000)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Reacciones en el sitio inyección (incluyendo eritema, picazón, dolor e hinchazón) ¹²⁴	1323/6895 (19,187)
	Pirexia ^{72,131}	128/6895 (1,856)

† Las frecuencias de RAM se han calculado usando datos agrupados de ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones con dos análisis diferentes [etanercept (ETN) solo y ETN+methotrexate (MTX)].¹³¹ Por lo tanto, el número de sujetos se presenta de manera diferente. Para las RAMs con el denominador N=4990, el análisis tiene en cuenta los sujetos que solo recibieron ETN y no incluye la población de ETN + MTX, ya que estas RAM son conocidas/listadas para MTX. El denominador N=6895 incluye todos los sujetos que recibieron ETN, incluyendo ETN+MTX.

* RAM identificada postmarketing.

‡ La frecuencia calculada para las enzimas hepáticas elevadas se basó en un conjunto de datos de ensayos clínicos controlados en sujetos que recibieron etanercept solo con un denominador N = 2234 sujetos como parte de un análisis separado.¹³⁰

Pacientes Pediátricos

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

- **Artritis Juvenil Crónica¹²⁷**

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

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

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

- **Psoriasis en Placa Pediátrica**

En un estudio de 48 semanas de 211 niños entre 4 y 17 años con psoriasis en placa pediátrica, los eventos adversos informados fueron similares a aquellos vistos en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.⁷³

4.9 Sobredosis

La dosis máxima tolerada de etanercept no ha sido establecida en humanos. Se administró una dosis intravenosa única de hasta 60 mg/ m² a voluntarios sanos, en un estudio de endotoxemia, sin evidencia de toxicidad dosis dependiente.⁷⁴ La dosis máxima evaluada, en pacientes con artritis reumatoídea, ha sido una carga de dosis intravenosa de 32mg/m², seguidas de dosis subcutánea de 16mg/m² (~ 25 mg), administrada dos veces a la semana.⁷⁵

Etanercept no indujo signos notables de toxicidad o letalidad en ratones o ratas, siguiendo una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o una dosis simple intravenosa de 1.000 mg/kg.^{76,77,78,79} Etanercept no produjo toxicidad dosis limitante o toxicidad de órganos en monos cynomolgus con una administración subcutánea, 2 veces a la semana, por 4 o 26 semanas consecutivas, a una dosis (15 mg/kg) que dio como resultado concentraciones séricas del fármaco basadas en AUC, que fueron al menos 27 veces más altas que las obtenidas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas de 25 mg^{80,81}

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

No se conoce un antídoto para etanercept.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF α .)

ATC código: L04AB01

Uso geriátrico

No se recomienda ajustes específicos de dosis de etanercept, basado en la edad del paciente.^{5,6}

Mecanismo de acción

El Etanercept es una forma dimérica soluble del receptor TNF p75 (factor de necrosis tumoral) que se puede unir a dos moléculas de TNF. El Etanercept inhibe la unión de ambos TNF (TNF α) y la linfotóxina alfa [LT α] (TNF β) a los receptores de superficie

celular del TNF, con lo que deja al TNF biológicamente inactivo y previene las respuestas celulares mediadas por el TNF.⁸² El TNF es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de pacientes adultos con artritis reumatoide.⁸³ El TNF y la LT α se expresan en pacientes con artritis idiopática juvenil.⁸⁴

Los niveles elevados del TNF se encuentran en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática.⁸⁵ En la psoriasis en placa, la infiltración de células inflamatorias incluyendo las células T conduce a aumento de los niveles del TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no afectada. Dos receptores distintos para el TNF (TNFRs), una proteína 55 kilodalton (p55) y una proteína de 75 kilodalton (p75) existen de forma natural como moléculas monoméricas en las superficies celulares y en formas solubles.⁸⁶ La actividad biológica del TNF depende de la unión a cualquier receptor de la superficie celular. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el factor de necrosis tumoral.⁸⁷ El Etanercept inhibe la actividad del TNF in vitro y se ha demostrado que afecta varios modelos animales de inflamación, como la artritis inducida por colágeno en ratones.⁸⁸

Eficacia clínica

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

- **Artritis reumatoídea**

La eficacia de Enbrel[®] fue evaluada en un estudio clínico randomizado, doble-ciego, **placebo controlado**.⁸⁹ El estudio evaluó 234 pacientes adultos con AR activa en los cuales falló la terapia con al menos una, pero no más de 4, DMARDs. Fueron administradas dosis de 10 o 25 mg de etanercept o placebo subcutáneamente, dos veces a la semana por 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado fueron presentados en porcentaje de mejora en artritis reumatoídea utilizando el criterio de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Respuestas ACR 20 y 50 fueron mayores en pacientes tratados con Enbrel[®] al tercer y sexto mes que en aquellos pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel[®] 62% y 59%, placebo 23% y 11% al tercer y sexto mes respectivamente; ACR 50: Enbrel[®] 41% y 40%, placebo 8% y 5% al tercer y sexto mes respectivamente; $p < 0,01$ Enbrel[®] v/s placebo en todos los tiempos para ambas respuestas ACR 20 y ACR 50).

Aproximadamente el 15% de los sujetos que recibieron Enbrel[®] alcanzaron una respuesta ACR 70 a los 3 meses y 6 meses comparado con menos del 5% de sujetos con placebo. Entre pacientes que recibieron Enbrel[®], las respuestas clínicas aparecieron generalmente dentro de la primera a segunda semana después de iniciar la terapia y siempre ocurrió dentro de los 3 meses. Una relación dosis respuesta fue vista; resultando que con una

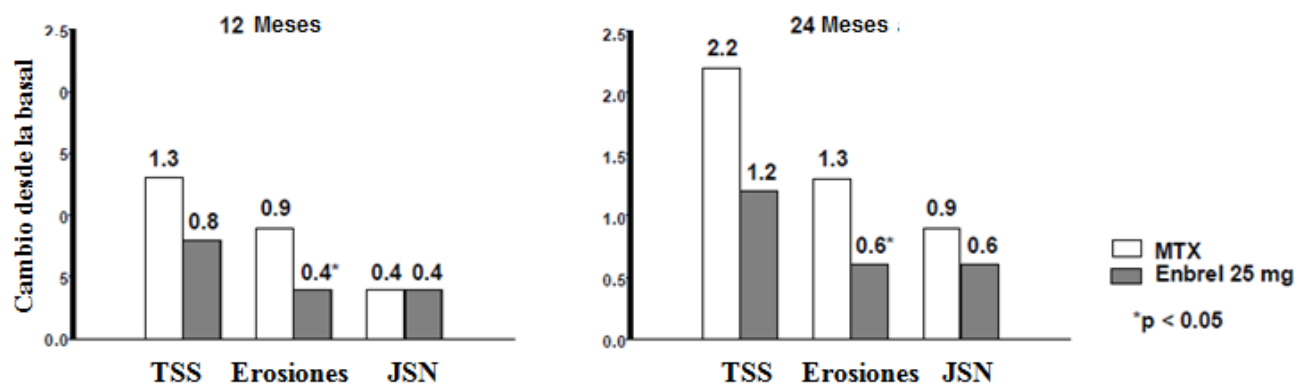
dosis de 10 mg se obtuvo una respuesta intermedia entre placebo y 25 mg. Enbrel[®] fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes del criterio ACR como también en otras medidas de la actividad de la artritis reumatoídea no incluidas en los criterios de respuesta ACR, tal como la rigidez matinal. Durante el estudio, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (CES), el cual incluyó incapacidad, vitalidad, salud mental, status general de salud, y el subdominio del status de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del Cuestionario fueron mejorados en pacientes tratados con Enbrel[®] comparados con los controles a 3 y 6 meses.

Después de la discontinuación de Enbrel[®], los síntomas de artritis generalmente volvieron dentro de un mes. La Re-introducción del tratamiento con Enbrel[®] después de la discontinuación de hasta 24 meses resultaron en la misma magnitud de respuestas que la observada en pacientes que recibieron Enbrel[®] sin interrupción de la terapia, basado en resultados de estudios abiertos. Se ha observado respuestas durables por hasta 10 años en tratamiento de estudios abiertos cuando los pacientes recibieron Enbrel[®] sin interrupción.⁹⁰

La eficacia de Enbrel[®] fue comparada con metotrexato en un segundo estudio randomizado, activo controlado con evaluaciones radiográficas ciegas como un resultado final primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoídea activa (<3 años de duración) quienes nunca han recibido tratamiento con metotrexato⁹¹. Se administró dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de etanercept dos veces a la semana por hasta 24 meses. Las dosis de Metotrexato fueron escaladas de 7,5 mg/semana a un máximo de 20 mg/semana sobre las primeras 8 semanas del estudio y continuó por hasta 24 meses. El mejoramiento clínico, incluyendo el comienzo de la acción dentro de 2 semanas con Enbrel[®] 25 mg fue similar al visto en los estudios anteriores y fue mantenido por hasta 24 meses. En la línea base, los pacientes tuvieron un grado moderado de incapacidad, con un registro medio HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Etanercept 25 mg resultó en un mejoramiento substancial a los 12 meses, con cerca de un 44% de pacientes que alcanzaron un registro normal HAQ (menos que 0,5). Este beneficio se mantuvo en el año 2 del estudio.

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

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



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

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

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

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

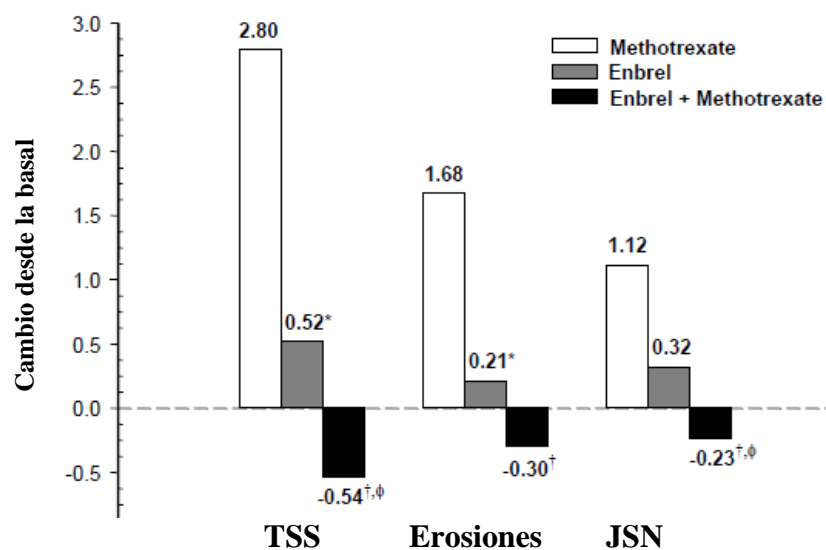
b: Los valores para el Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS) son medios.

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

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

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

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



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

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

En un análisis en el cual todos los pacientes que se retiraron del estudio por alguna razón fueron considerados como que tuvieron un progreso, el porcentaje de pacientes sin progresión (TSS cambio ≤ 0,5) a los 24 meses fue más alto en el grupo con Etanercept en

combinación con el grupo de metotrexato comparado con el grupo de Etanercept en monoterapia y de metotrexato en monoterapia fueron también significativos (62%, 50%, y 36% respectivamente $p < 0,05$). La diferencia entre Etanercept solo y Metotrexato solo fue también significativa ($p < 0,05$). Entre los pacientes que completaron la terapia de 24 meses en el estudio, las tasas de no progresión fueron 78%, 70% y 61% respectivamente.

La seguridad y eficacia de Etanercept 50 mg (dos inyecciones de 25 mg SC) administradas una vez a la semana fueron evaluadas en un estudio doble ciego, placebo controlado de 420 pacientes con Artritis Reumatoídea activa⁹³. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Etanercept dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de Etanercept fueron comparables a las 8 semanas en sus efectos sobre los signos y síntomas de la Artritis Reumatoídea; la información a la semana 16 no mostró comparabilidad (no inferioridad) entre los dos regímenes.

- **Artritis reumatoídea juvenil de curso poliarticular**

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

En la parte 1 del estudio, 51 de 69 pacientes (74%), demostraron una respuesta clínica y entraron a la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%), que permanecían con etanercept experimentaron una exacerbación de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) que recibían placebo ($p = 0,007$). Desde el inicio de la parte 2, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue ≥ 116 días para los pacientes que recibieron etanercept y 28 días para los pacientes que recibieron placebo. Cada componente de los criterios principales de AIJ se empeoró en el brazo que recibió placebo y permaneció estable o mejoró en el brazo que continuó con etanercept. Los datos sugirieron la posibilidad de una tasa de brote mayor entre aquellos pacientes con una ESR basal mayor que los pacientes que demostraron una respuesta clínica a los 90 días y entraron a la parte 2 del estudio, algunos de los pacientes que continuaron con etanercept continuaron

mejorando desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que aquellos que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de etiqueta abierta de extensión de seguridad, 58 pacientes pediátricos del estudio mencionado anteriormente (a los 4 años en el momento de la inscripción) continuaron recibiendo etanercept durante 10 años. Los índices de efectos adversos graves e infecciones graves no aumentaron con la exposición a largo plazo.¹¹⁵

En otro estudio de grupo único de etiqueta abierta, 60 pacientes con oligoartritis extendida (15 pacientes de 2 a 4 años, 23 pacientes de 5 a 11 años y 22 pacientes de 12 a 17 años), 38 pacientes con artritis relacionadas con entesitis (de 12 a 17 años) y 29 pacientes con artritis psoriásica (de 12 a 17 años) fueron tratados con etanercept a una dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrada semanalmente durante 12 semanas. En cada subtipo de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de ACR Pedi 30 y demostraron mejoría clínica en criterios secundarios como el número de articulaciones débiles y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.¹¹⁵

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

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

- **Adultos con Artritis Psoriásica**

La seguridad y eficacia de etanercept se evaluó en un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en 205 pacientes con artritis psoriásica⁹⁴. Los pacientes tenían artritis psoriásica activa y tenían entre 18 y 70 años de edad. (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones sensibles) en al menos una de las siguientes formas (1) compromiso de interfalángico distal (DIP), (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante, (4) artritis psoriásica asimétrica (n=81); o (5) espondilitis anquilosante. Los pacientes también tuvieron placa psoriásica con una lesión calificada como ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido previamente tratados con AINEs (86%), DMARDs (80%) y corticoides (24%). Los pacientes que estaban siendo tratados MTX (estable por ≥ 2 meses) podrían continuar con una dosis estable de ≤ 25 mg de MTX a la semana.

Las dosis de 25 mg de etanercept o placebo se administraron SC dos veces a la semana por 6 meses. Al final del estudio doble ciego, los pacientes podrían ingresar a una extensión del estudio de rama abierta de largo plazo, un periodo máximo de 2 años.

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

**RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN
ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO**

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

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

b: p<0.001, Enbrel vs placebo

c: p<0.01, Enbrel vs placebo

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

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

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

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

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

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

- **Adultos con espondilitis anquilosante**

La eficacia de Enbrel[®] se evaluó en espondilitis anquilosante en 3 estudios doble ciego, aleatorizados, en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel[®] dos veces a la semana con la administración de placebo.^{95,96,97} Un total de 401 pacientes se incluyeron de los cuales 203 se trataron con Enbrel[®]. El más grande de estos estudios (n=277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y tenían espondilitis anquilosante activa definida como según las puntuaciones de la escala visual análoga (EVA) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina más puntuaciones EVA de ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; promedio de los valores de la EVA para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas sobre el Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante (GASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AINEs o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron 2 veces a la semana dosis por vía subcutánea de 25mg de Enbrel[®] (con base en los resultados de estudios de hallazgo de dosis de pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses en 138 pacientes.

La determinación primaria de eficacia (ASAS 20) supuso una mejoría $\geq 20\%$ 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 no deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y 70 utilizaron los mismos criterios con una mejoría del 50% y del 70%, respectivamente.

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

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

a: p<0.001, Enbrel v/s placebo

b: p=0.002, Enbrel v/s placebo

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

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

En un cuarto estudio, se evaluaron la seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel[®] (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana frente a Enbrel administrado dos veces a la semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes con espondilitis anquilosante activa⁹⁸. Los perfiles de seguridad y eficacia de los esquemas de 50 mg una vez a la semana y 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

La eficacia del Enbrel[®] en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EsAax-nr) se evaluó en un estudio aleatorizado, de 12 semanas, doble ciego y controlado con placebo.¹²³ En el estudio se evaluaron 215 pacientes adultos (población con intención de tratar modificada) con EsAax-nr activa (18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplen los criterios de clasificación ASAS de la espondiloartritis axial pero que no cumplieron los criterios de Nueva York modificados para la EA. También se

exigió que los pacientes respondieran inadecuadamente a dos o más AINE. Durante el período doble ciego, los pacientes recibieron Enbrel® 50 mg una vez por semana o placebo durante 12 semanas. La medida principal de eficacia (ASAS 40) fue una mejora de un 40% en al menos tres de los cuatro dominios ASAS y la ausencia de deterioro en el dominio restante. Se realizaron IMR de la articulación sacroilíaca y de la columna vertebral para evaluar el nivel de inflamación en el período basal y en la semana 12. Después del período doble ciego comienza el período abierto, durante el cual todos los pacientes reciben Enbrel® 50 mg una vez a la semana durante hasta 92 semanas adicionales.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel® dio como resultado una mejora estadísticamente importante en ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejora importante en ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la siguiente tabla se muestran los resultados de la Semana 12.

**Respuesta de Eficacia en el Estudio de EsAax-nr Controlado con Placebo:
Porcentaje de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración**

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

*Algunos pacientes no entregaron datos completos para cada criterio de valoración

**ASAS = Evaluaciones en la Sociedad Internacional de Espondiloartritis

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

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

En la semana 12, hubo una mejora estadísticamente importante en el puntaje SPARCC (Consortio de Investigación sobre la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, según se midió por IRM en pacientes que recibían Enbrel®. El cambio medio ajustado a partir del período basal fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel® (n=95), en comparación con 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n=105) (p<0,001).

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud y las funciones físicas mediante los cuestionarios BASFI (Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath), EuroQoL 5D y SF-36. En comparación con el placebo, Enbrel® mostró mejoras estadísticamente más importantes en el BASFI, en el puntaje de estado de salud global del EQ5D y en el puntaje del componente físico (PCS) del SF-36 a partir del período basal y hasta la semana 12.

Las respuestas clínicas entre los pacientes EsAax-nr tratados con Enbrel® fueron aparentes al momento de la primera visita (a las 2 semanas) y se mantuvieron durante los

2 años del tratamiento. Las mejoras de la calidad de vida con relación a salud y la función física se mantuvieron también a través de 2 años de terapia. Los datos de 2 años no revelaron nuevos hallazgos de seguridad.¹²⁸

• Adultos con psoriasis en placas

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

El Estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes ≥18 años con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable y ≥10% del área de superficie corporal afectada⁹⁹. Se distribuyeron en forma aleatoria 112 pacientes para recibir dosis de 25 mg de etanercept (n=57) o placebo (n=55) dos veces por semana durante 24 semanas.

El Estudio 2 evaluó a 652 pacientes con psoriasis en placa crónica empleando los mismos criterios de inclusión que el Estudio 1, con la adición de un índice mínimo de área y severidad de la psoriasis (PASI) de 10 en el momento de la selección¹⁰⁰. Etanercept se administró en dosis de 25 mg una vez por semana, 25 mg dos veces por semana o 50 mg dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de etanercept mencionadas. Luego de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de placebo comenzaron el tratamiento ciego con etanercept (25 mg dos veces por semana); los pacientes en los grupos de tratamiento activo continuaron con la misma dosis a la que habían sido originalmente asignados en forma aleatoria hasta la semana 24.

El Estudio 3 evaluó a 583 pacientes con los mismos criterios de inclusión que el Estudio 2¹⁰¹. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de etanercept o placebo dos veces a la semana por 12 semanas y luego todos los pacientes recibieron en la rama abierta 25 mg de Etanercept dos veces a la semana por otras 24 semanas adicionales.

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

RESPUESTAS DE PACIENTES CON PSORIASIS EN ESTUDIOS 2 Y 3

-----Estudio 2-----	-----Estudio 3-----
-----Enbrel-----	-----Enbrel-----

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

*p≤ 0.0001 comparado con placebo

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

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

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

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

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

En estudios a largo plazo (hasta de 34 meses), abiertos en donde se administró Enbrel[®] sin interrupción, las respuestas clínicas fueron sostenidas y la seguridad fue comparable a los estudios de plazo más corto.¹⁰²

- **Pacientes pediátricos con psoriasis en placa**

La eficacia de Enbrel[®] se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa de moderada a severa (como se definió por una puntuación sPGA ≥3, que incluyó ≥ 10% de la SAC, y PASI ≥12). Los pacientes elegibles tenían antecedentes de haber recibido

fototerapia o tratamiento sistémico o estaban inadecuadamente controlados con tratamiento tópico.

Los pacientes recibieron Enbrel® 0.8 mg/kg (hasta 50 mg) o placebo una vez a la semana. En la semana 12, más pacientes aleatorizados a Enbrel® tuvieron respuestas de eficacia positivas (por ejemplo, PASI 75) que los aleatorizados a placebo.

Resultados de la psoriasis en placa en pacientes pediátricos a las 12 semanas

	Enbrel® 0.8 mg/kg una vez a la semana (N= 106)	Placebo (N= 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpio” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)
Abreviaturas: sPGA- Evaluación Global del Médico estática		
a. p ≤0.0001 comparado con placebo		

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

Durante un periodo de suspensión aleatorizado, significativamente más pacientes vueltos a aleatorizar a placebo experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta de PASI 75) comparado con pacientes que se volvieron a aleatorizar a Enbrel®. Con el tratamiento continuo las respuestas se mantuvieron hasta por 48 semanas.⁷³

La seguridad y eficacia a largo plazo de etanercept 0,8 mg/kg (sobre 50 mg) una vez a la semana fue evaluada en la extensión un estudio abierto de 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa por sobre los 2 años más allá del estudio de 48 semanas que se discutió anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue generalmente comparable con el estudio original de 48 semanas y no reveló ningún nuevo hallazgo de seguridad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

• Absorción

Etanercept es absorbido lentamente desde el sitio de la inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas, después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%¹⁰³.

• Distribución

Después de una dosis única subcutánea de 25 mg de Etanercept, la concentración sérica, máxima promedio, observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 µg/ml y el área bajo

la curva fue $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$.¹⁰⁴ La proporcionalidad de la dosis no ha sido evaluada formalmente, pero no hay saturación aparente del clearance a través del rango de dosificación.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración subcutánea es $13,9 \pm 9,4\text{L}$.¹⁰⁴

Después de la dosificación continua de pacientes con artritis reumatoídea (n=25) con **etanercept** por 6 meses, con 25 mg dos veces a la semana, el nivel medio observado fue de 3,0 mcg/ml (rango 1,7 a 5,6 mcg/ml). En base a la información disponible, los pacientes pueden experimentar un aumento de 2 a 5 veces en los niveles séricos con dosis repetidas.³³

- ***Eliminación***

Etanercept es eliminado lentamente del cuerpo^{104,105}. La vida media de eliminación es larga, aproximadamente 80 horas⁹.

El clearance es aproximadamente 175 ± 116 ml/hora, en pacientes con artritis reumatoídea¹⁰⁵ y 131 ± 81 ml/hora en voluntarios sanos¹⁰⁴

La radioactividad es eliminada en la orina después de la administración de **Etanercept** radiomarcado a pacientes y voluntarios.¹⁰⁶

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

Aunque hay eliminación de radioactividad en la orina, después de la administración de **etanercept** radioetiquetado a pacientes y voluntarios, no se observó concentraciones de **etanercept** aumentadas en pacientes con falla renal o hepática aguda.³³ La presencia de daño renal o hepático no debería requerir de cambios en la dosis.

- ***Género***

No hay diferencias farmacocinéticas aparentes entre hombres y mujeres.³³

- ***Relación Concentración/ Efecto***

Concentraciones séricas en estado estable de 1 a 2mg/l de **Etanercept** están asociadas con efectos óptimos, las que se obtienen con dosis de 25 mg dos veces a la semana.^{105,107} En un estudio abierto, cruzado, de dosis única y dos tratamientos en 28 voluntarios sanos, la administración de etanercept como inyección única de 50 mg/mL demostró ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/mL.¹⁰⁸

5.3 *Datos de seguridad preclínica*

- ***Carcinogenicidad***

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

- ***Mutagenicidad***
Los estudios de mutagénesis se llevaron a cabo in vitro e in vivo y no se observó evidencia de actividad mutagénica.^{109,110,111,112}
- ***Deterioro de la Fertilidad***
No se han conducido estudios en animales a largo plazo para evaluar el efecto de **Etanercept** sobre la fertilidad.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 *Lista de excipientes*

Excipientes: Manitol, sacarosa y trometamol (trometamina).

6.2 *Incompatibilidades*

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

6.3 *Periodo de eficacia*

36 meses.

6.4 *Precauciones especiales de almacenamiento*

El liofilizado de etanercept debe almacenarse refrigerado entre 2C° y 8C° antes de la reconstitución. No congelar. 1 mes almacenado a no más de 25°C.

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

La solución reconstituida debe ser almacenada a una temperatura de 5 °C ± 3 °C en un periodo no mayor de 6 horas.

Deseche apropiadamente toda aquella solución reconstituida de etanercept que no haya sido inyectada dentro de estas 6 horas.

No utilizar una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el estuche.

6.5 *Naturaleza y contenido del envase*

Vial de vidrio transparente (4 ml, vidrio tipo I) con tapón de goma butilo gris recubierto con teflón, sello de aluminio y tapa de polipropileno de fácil apertura.

El solvente (1mL) es suministrado en jeringa de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable calibre 25, émbolo y tapa aguja de goma de butilo gris.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

Eliminación

NUNCA vuelva a utilizar las agujas y jeringas.

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

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

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDSv42.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCION DE ENBREL[®]**ENBREL[®] LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 MG CON SOLVENTE**

Esta sección se divide en las siguientes subsecciones:

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

a. Introducción

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

Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

b. Preparación para la inyección

- Lave sus manos cuidadosamente con agua caliente y jabón.
- Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada para manipular los elementos destinados a la administración de su inyección.
- Cada una de las bandejas plásticas con una dosis de Etanercept deberá contener los siguientes elementos: (si no es así, no la utilice y consulte a su médico). Utilice sólo los elementos mencionados. **NO** utilice ninguna otra jeringa.

1 frasco-ampolla conteniendo el liofilizado.

1 Una jeringa prellenada con solvente incoloro y transparente (agua para inyección).

1 aguja.

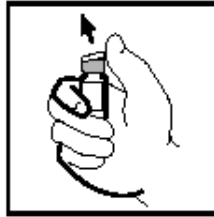
1 adaptador de vial

1 sobre con 1 toallita empapada en alcohol isopropílico 70%.

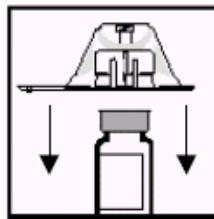
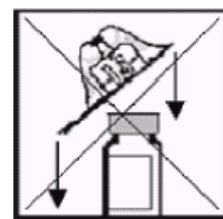
- Verifique las fechas de vencimiento (Venc.), tanto en la etiqueta del frasco-ampolla, como en la etiqueta de la jeringa. No utilice el producto si el frasco-ampolla o la jeringa están vencidos.

c. Preparación de la dosis de Enbrel[®]

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

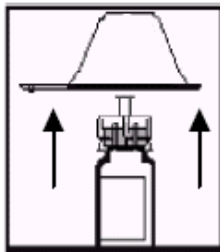
Diagrama 1

- Utilice una nueva toallita empapada en alcohol para limpiar el tapón gris del frasco-ampolla de etanercept. No toque el tapón después de limpiarlo ni permita que entre en contacto con ninguna superficie.
- Coloque el frasco-ampolla parado sobre una superficie plana y limpia.
- Retire el papel posterior del envase del adaptador para el frasco-ampolla.
- Sin sacarlo del envase plástico, coloque el adaptador sobre el frasco-ampolla de etanercept de manera que la punta del adaptador quede centrada dentro del círculo elevado del tapón de goma del frasco-ampolla (véase **Diagrama 2**).
- Sostenga el frasco-ampolla firmemente sobre la superficie plana con una mano. Con la otra mano, empuje **CON FIRMEZA** sobre el envase del adaptador **MANTENIÉNDOLO DERECHO** hasta sentir que la punta del adaptador penetra el tapón de goma del frasco-ampolla y **SIENTE Y ESCUCHA QUE EL BORDE SALIENTE DEL ADAPTADOR QUEDA TRABADO** (véase **Diagrama 3**). **NO** empuje el adaptador en ángulo (véase **Diagrama 4**). Es importante que la punta del adaptador penetre el tapón de goma del frasco ampolla por completo.

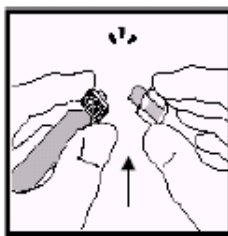
Diagrama 2**Diagrama 3****CORRECTO****Diagrama 4****INCORRECTO**

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

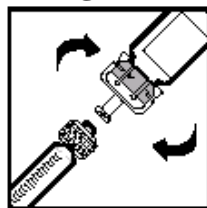
Diagrama 5



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

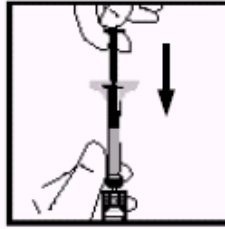
Diagrama 6

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

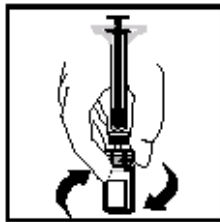
Diagrama 7

d. Incorporación del solvente

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

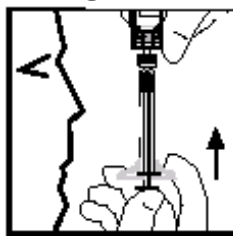
Diagrama 8

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

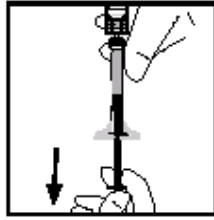
Diagrama 9

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

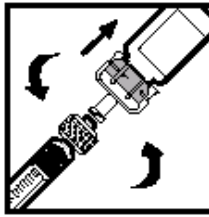
- Con la jeringa aún adosada al frasco-ampolla y al adaptador, sostenga el frasco-ampolla invertido a la altura de los ojos. Empuje el émbolo hasta el tope de la jeringa (**véase Diagrama 10**).

Diagrama 10

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

Diagrama 11

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

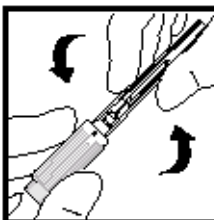
Diagrama 12

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

f. Colocación de la aguja en la jeringa

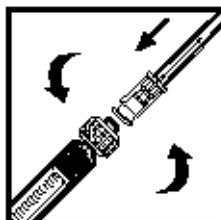
La aguja se encuentra dentro de un envase de plástico para mantenerla estéril.

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

Diagrama 13

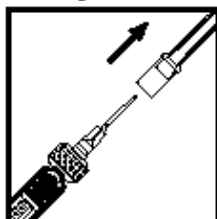
- Luego de romper el sello, retire el extremo corto y ancho del envase de plástico.
- La aguja permanecerá en la parte larga del envase.
- Mientras sostiene la aguja con su capuchón en una mano, tome la jeringa e inserte la punta de la jeringa en la embocadura de la aguja.
- Adose la jeringa a la aguja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

Diagrama 14



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

Diagrama 15



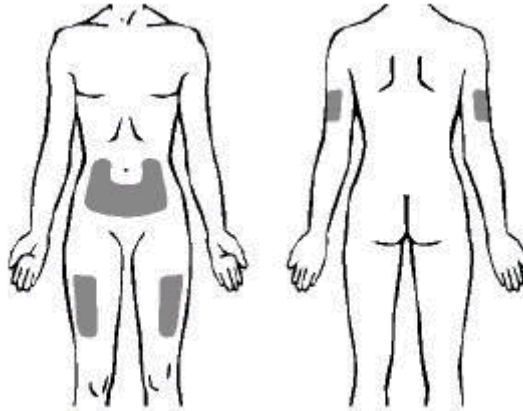
- Mientras sostiene la jeringa hacia arriba, elimine las burbujas de aire que pudiera contener empujando lentamente el émbolo hasta que salga todo el aire (véase Diagrama 16).

Diagrama 16



g. Elección del sitio de inyección

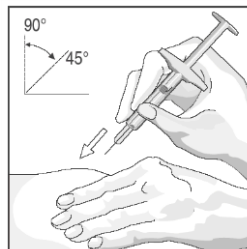
- Los tres sitios recomendados para inyectar Enbrel[®] son: (1) centro de la parte anterior de los muslos; (2) el abdomen, excepto en el sitio por lo menos a 5 cm de distancia desde el ombligo (ombligo); y (3) la zona superior externa de los brazos (Ver diagrama 17). Si usted se está auto-inyectando, no debería usar la zona superior externa de los brazos

Diagrama 17

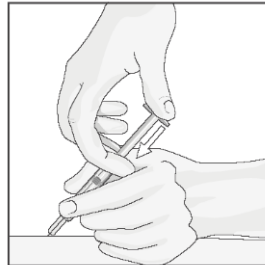
- Debe ser usado un sitio diferente para cada inyección. Cada inyección debe ponerse al menos a 3 cm de donde se inyectó la última vez. No se inyecte en piel hipersensible, magullada o dura. Evite marcas de cicatrices o estrías. (Puede ser útil para guardar notas sobre la ubicación de las inyecciones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

Inyección de la solución de Enbrel®

- Limpie el sitio donde se inyectará Enbrel® con la toallita empapada en alcohol utilizando movimientos circulares. No toque esta área de nuevo hasta que se inyecte Enbrel®.
- Cuando el área limpia se haya secado, pellizque suavemente con una mano los lados del área limpia y manténgalos firmemente. Con la otra mano, sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Tenga cuidados de no tocar el área limpia. (véase **Diagrama 18**)

Diagrama 18

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

Diagrama 19

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

h. Eliminación de los materiales utilizados durante el proceso

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

BIBLIOGRAFIA

1. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.4, Section 4.2.3.4, p.167-182.
2. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.3, Section 4.2.1.2, p.21.
3. Enbrel (etanercept) for the Treatment of Pediatric Psoriasis in Children Aged 6 to 7 Years Response to Request from EMA EMEA/H/C/262/II/134 May 2011
4. Enbrel (etanercept) for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children Aged 2 to 3 Years Follow-up Response to Request from EMA EMEA/H/C/262/
5. Baumgartner SW, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response of elderly patients to TNF receptor p75 fc fusion protein (TNFR:FC;ENBREL™). *Arthritis and Rheumatism* 1998;41(suppl 9):s59.
6. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.185, Part B, Section 8.0, p.330.
7. 2.5 Clinical Overview Addition of Listeria-Legionella-Parasitic Infection to Enbrel CDS
8. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Opportunistic infections, dated 13-Oct-2008.
9. Justification Document: Etanercept: Summary Statistics of Etanercept Half-Life Based on Available Data from PK Studies in the Etanercept IB.
10. Justification Document: Etanercept: Hepatitis B and C.
11. Justification Document: Etanercept: Drug Interaction: Infection and neutropenia with concurrent administration of Kineret (anakinra) and etanercept.
12. Justification For a Safety Labeling Decision: Etanercept: Interaction with Abatacept.
13. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-361.
14. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Alcoholic hepatitis, dated 14-Oct-2008.
15. Primeau MN, Adkinson NF Jr., Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):958-962.

16. Gardiner MH, Yost L. Justification Document: Use of Etanercept and Malignancy. 05 Dec 2001.
17. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Malignancy (Malignancy Text Revision), dated 06-Nov-2007.
18. Justification for a Safety Labeling Decision for Etanercept: Malignancies in pediatric users of etanercept, dated 17-Sep-2009.
19. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Melanoma, dated 31-Mar-2010.
20. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Neuroendocrine carcinoma of the skin, dated 31-Mar-2010.
21. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Non-melanoma skin cancer, dated 31-Oct-2008.
22. Gardiner MH. Justification Document: Hematologic reactions in non-rheumatoid arthritis patients.
23. Rozbeh M. Double Blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study of Etanercept (ENBREL®) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis. (Protocol 016.0030), Wyeth-Ayerst Research CSR-43419, 2001;89-90, 1135-1141.
24. Gardiner MH. Summary Document: Demyelinating conditions. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.
25. Gardiner MH. Justification Document: Demyelinating diseases.
26. Justification Document: Etanercept: Multiple Sclerosis/Demyelination.
27. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Peripheral Demyelinating Polyneuropathy and Guillain-Barre Syndrome, dated 29-Jun-2010.
28. Stephenson,WP. Justification document - Use of Etanercept and worsening of CHF, dated 30 November 2001.
29. Justification for a Safety Labeling Decision for Etanercept: Hypoglycemia, dated 14-Sep-2009.
30. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Inflammatory Bowel Disease in JIA, dated 08-Dec-2009.
31. Justification Document: Etanercept: Interaction with sulfasalazine.
32. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-486.

33. Korth-Bradley J, Waldschmidt S. Supplementary pharmacokinetic analyses and population pharmacokinetic analysis of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33321, 1998.
34. Zhou H, Parks V, Patat A et al. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(11):1244-1251.
35. Kleinermans D. Study of the potential pharmacokinetic interaction between etanercept and digoxin in healthy subjects: Final report (Protocol 0881A2-103-EU). Wyeth Research CSR-41013.
36. Macher J-P. A study of the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between etanercept and warfarin in healthy male subjects: Final report (Protocol 0881A2-104-EU). Wyeth Research CSR-41011.
37. Zhou H, Patat A, Parks V et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(5):543-550.
38. Kwarta RF, Bechard SC. TNR-001: Subcutaneous developmental toxicity and perinatal and postnatal toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-31008, 1998.
39. Kwarta RF, Leal M, Bechard SC. TNR-001: Subcutaneous developmental toxicity study in rabbits. Wyeth-Ayerst GTR-33577, 1998.
40. Justification Document: Etanercept: Developmental Toxicity Exposure Ratio Changes in the CDS, dated July 2008.
41. Wadgaonkar N, Leal M. Enbrel: Transfer of ¹²⁵I-Enbrel in breast milk of rats following a single 3mg/kg subcutaneous dose Wyeth Research Protocol No 01_0334. 2002.
42. Gardiner MH. Justification Document: Injection site bleeding.
43. Gardiner MH. Justification Document: Injection site bruising.
44. Gardiner MH. Justification Document: Serious infections.
45. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1996;334:1697-1701.
46. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Lupus-like syndrome and Clinical Trials.
47. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Lupus-like syndrome.
48. Gardiner MH. Justification Document: Autoantibodies with rash compatible with lupus erythematosus.

49. Gardiner MH. Summary Document: Thrombocytopenia. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.
50. Ballard IM. Justification Document: Anemia.
51. Ballard IM. Justification Document: Leukopenia.
52. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Neutropenia.
53. Turner ME. Justification Document: Pancytopenia and aplastic anemia in patients treated with etanercept.
54. Gardiner MH. Justification Document: Etanercept and allergic reactions, 24 July 2001.
55. Justification Document: Etanercept: ANCA vasculitis, dated 21-Feb-2008.
56. Justification for a Safety Labeling Decision for Enbrel (etanercept): systemic vasculitis, dated 10-Nov-2010.
57. 2.5 Clinical Overview Enbrel and systemic vasculitis February 2011.
58. Representative case reports for added adverse reaction terms “anaphylactic” and “bronchospasm.”
59. Justification Document: Etanercept: Macrophage activation syndrome, dated 18-Dec-2007.
60. Gardiner MH. Summary Document: Seizures. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.
61. Justification for a Safety Labeling Decision: Etanercept: Uveitis, dated 15-May-2009.
62. 2.5 Clinical Overview Addition of Scleritis to Enbrel CDS
63. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Interstitial lung disease (including pulmonary fibrosis and pneumonitis).
64. Justification Document: Etanercept: Autoimmune hepatitis.
65. Gardiner MH. Summary Document: Pruritus. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.
66. Justification Document: Etanercept: Rash.

67. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Psoriasis and psoriasiform rash, dated 09-Nov-2007.
68. Justification Document: Etanercept: Adverse Reaction: Cutaneous Vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis).
69. Justification Document: Etanercept: SJS/TEN (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis), dated 29-Jan-2008.
70. Justification Document: Etanercept: Erythema Multiforme, dated 21-Mar-2008.
72. Gardiner MH. Summary Document: Fever. Data on file, Wyeth-Ayerst Laboratories, 2000.
73. Rueter S. Placebo-Controlled Multicenter Study with Etanercept to Determine Safety and Efficacy in Pediatric Subjects with Plaque Psoriasis: Final report (Protocol 0881A6-20030211). Wyeth Research CSR-70926, 2007.
74. Nam MH, Reda D, Boujoukos AJ, et al. Recombinant human dimeric tumor necrosis factor (TNF) receptor (TNFR:Fc): Safety and pharmacokinetics in human volunteers. *Clin Res.* 1993;41:249A.
75. Walsh P. Phase I study of recombinant human TNF receptors: FC (RHU TNFR:FC) in patients with active rheumatoid arthritis (Protocol 16.0002). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-32730, 1996.
76. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute intravenous toxicity study in mice. Wyeth-Ayerst GTR-33064, 1998.
77. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute subcutaneous toxicity study in mice. Wyeth-Ayerst GTR-33065, 1998.
78. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute intravenous toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-33066, 1998.
79. Wrenn JM, Thompson CA, Tavano AS. TNR-001: Acute subcutaneous toxicity study in rats. Wyeth-Ayerst GTR-33067, 1998.
80. Dutczak WJ, Thompson CA, Yegerman EM, et al. TNR-001: Twenty-eight day subcutaneous toxicity study in monkeys. Wyeth-Ayerst GTR-28856, 1997.
81. Wolford SR. TNR-001: 26-Week subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 4-week recovery. Wyeth-Ayerst GTR-33949, 1998.
82. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.22, Section 5.1.4.1, p.9-12.

83. Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
84. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor α , tumor necrosis factor β , and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1703-10.
85. Saxne T, Palladino Jr. MA, Heinegard D, et al. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1041-1045.
86. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell*. 1994;76:959-962.
87. Data on file Wyeth-Ayerst Research, Immunex Biologics License Application 98-0286:Vol.185, Part B, Section 8.0, p.332.
88. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, et al. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 1993;151:6602-6607.
89. Walsh P. Phase III double-blind, placebo-controlled randomized study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in DMARD-failing active rheumatoid arthritis. (Protocol 16.0009). Wyeth Research GMR-33097, 1998.
90. Weinblatt ME, Genovese MC, Bathon JM, et al. Safety and Efficacy of Etanercept (Enbrel®) Treatment in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis: 10 Years of Clinical Experience. ACR. San Francisco, CA; 2008.
91. Rotman H. Multicenter double-blind, randomized phase III study comparing recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion Protein (TNFR:Fc or etanercept) to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Final Report. (Protocol 16.0012). Wyeth-Ayerst Research CSR-40931, 2000.
92. DeLoskey R, Rueter S, Willis R, et al. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: period 1 report. (Protocol 0881A1-308-EU/AU). Wyeth Research CSR-36848, 2002.
93. Rueter S. Phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled study of 50 mg etanercept (ENBREL®) administered SC once weekly in patients with active rheumatoid arthritis: Final Report. (Protocol 016.0036). Wyeth Research CSR-49164, 2003.

94. Rueter S. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study of etanercept (Enbrel) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis: 2-year final report (Protocol 16.0030). Wyeth Research CSR-57910, 2005.
95. Wagerle LC. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 study of etanercept (ENBREL®) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: Final Report. (Protocol 016.0037). Wyeth Research CSR-48803, 2003.
96. Wagerle LC. Anti-tumor necrosis factor (TNFR:Fc) in ankylosing spondylitis (a phase 2 trial): final Report. (Protocol 016.0626). Wyeth Research CSR-48704, 2003.
97. Wagerle LC, Zhou H, Pedersen R, et al. Multicentre, double-blind, parallel, placebo-controlled, randomised phase 3 study of etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: 12-week final data. (Protocol 0881A3-311-EU). Wyeth Research CSR-47687, 2002.
98. Ferko A, Zang C, Boussuge MP, et al. Final Report: A randomized double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of etanercept 50 mg once weekly compared with 25 mg twice weekly in subjects with ankylosing spondylitis. (Protocol 0881A3-314-EU). Wyeth Research CSR- 59339, 2005.
99. Rueter S. Double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of etanercept (Enbrel) in the treatment of psoriasis: Final Report (Protocol 016.0032). Wyeth Research CSR-51139, 2003.
100. Rueter S. Phase 3 study of the safety and efficacy of Enbrel in psoriasis: Final 12-week report (protocol 20021642). Wyeth Research CSR-51821, 2003.
101. Rueter S. Multicenter dose-ranging study of the safety and efficacy of Enbrel in psoriasis: Withdrawal and retreatment. Final report (Protocol 20021639). Wyeth Research CSR-51820, 2003.
102. 144-week final report: A phase 3 multicenter study to assess the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly in psoriasis. (Protocol 20030117). Wyeth Research CSR-70021, 2007.
103. Korth-Bradley J, Waldschmidt S. Supplementary pharmacokinetic analyses and population pharmacokinetic analysis of recombinant human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75) Fusion Protein (TNFR:Fc). Wyeth-Ayerst Research GMR-33321, 1998.
104. Rubin A, Melvin L, Lebsack M. A bioequivalence study comparing TNF receptor (TNF:FC) from two different manufacturing sites (Protocol 16.0017). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33089, 1998.

105. Rottman H, DiPrimeo D, Ericson M, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamic double-blind, placebo-controlled, study of etanercept in patients with rheumatoid arthritis: final report (Protocol 0881A1-100-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR 34791, 1999.
106. Whitmore J, Olsen C, Finck B. Safety, population pharmacokinetics, and efficacy of recombinant human necrosis factor receptor (p75) fc fusion protein (TNFR:FC) in children with juvenile rheumatoid arthritis: an interim analysis (Protocol 16.0016). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33021, 1998.
107. Walsh PA, DiPrimeo D, Ericson M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Final Report (Protocol 0881A1-300-EU). Wyeth-Ayerst Laboratories GMR-33698, 1999.
108. Reuter S. A comparative bioavailability study of 50 mg dose of etanercept, comparing administration of a single 50 mg injection to two simultaneous 25 mg injections: final report. Wyeth Research CSR-52916, 2004.
109. Lawler TE. Mutagenicity test with TNR-001 in the salmonella-escherichia coli/mammalian microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay. Wyeth-Ayerst GTR-28291, 1996.
110. Cifone MA. Mutagenicity test on TNR-001 in the L5178y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay. Wyeth-Ayerst GTR-28297, 1996.
111. Murli H. Mutagenicity test on TNR-001 in a chromosome aberration study in human whole blood lymphocytes with a confirmatory assay with multiple harvests. Wyeth-Ayerst GTR-28421, 1996.
112. Ivett JL. Mutagenicity test on TNR-001 in an in vivo mouse micronucleus assay. Wyeth-Ayerst GTR-28832, 1996.
113. Stability Report for the Photostability Study of Enbrel® 25mg ISPHA, Pre-Filled Syringes Produced at Vetter, Germany. Stability Technical Report: STBL-R-0019.
114. Stability Report for the Photostability Study in the Marketed Pack of Enbrel® 50mg ISPHA, Pre-Filled Syringes Produced at Vetter, Germany. Stability Technical Report: STBL-R-0059.
115. Pfizer Clinical Overview for Etanercept to support Core Data Sheet revisions for Juvenile Idiopathic Arthritis October 2012.
116. Keeling S, Wolbink GJ. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(7):1551.

117. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31(5):1017-8.
118. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010;49(11):2225-7.
119. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1793-4.
120. Pfizer Clinical Overview for Etanercept to support Core Data Sheet revisions for Hepatitis B reactivation October 2012.
121. Data on File. Pfizer Research. New York, NY.
122. 2.5 Clinical Overview for Etanercept to support Core Data Sheet revision for Placental Transfer of Etanercept April 2013.
123. 2.5 Clinical Overview for Etanercept for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis for Emerging Markets January 2014.
124. 2.5 Clinical Overview for Etanercept CDS Update March 2014.
125. 2.5 Clinical Overview for Etanercept CDS Update (Sarcoidosis) July 2014.
126. 2.5 Clinical Overview for Etanercept to support update to Section 4.6 (Fertility, Pregnancy and Lactation) of the Core Data Sheet January 2015.
127. 2.5 Clinical Overview for Enbrel (Etanercept) to Support Update to Section 4.8 Undersirable Effects of the Core Data Sheet: Removal of Sentence Related to Injection Site Reactions in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Etanercept August 2015.
128. 2.5 Clinical Overview for Enbrel (Etanercept) to Support an Update to Section 5.1 Pharmacodynamic properties, of the Core Data Sheet based on the 2-year Data from Study B1801031 August 2015.
129. 2.5 Clinical Overview for Enbrel (etanercept) CDS update for New Onset Heart Failure, December 2015.