**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 25 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

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

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

Psoriasis en placas

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Enbrel se encuentra disponible en dosis de 10 mg, 25 mg y de 50 mg.

Posología

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

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

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

*Psoriasis en placas*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*
No se requiere ajuste de la dosis.

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

*Población pediátrica*
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enbrel en niños menores de 2 años.
No se dispone de datos.

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

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

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

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

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

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea. El polvo para solución inyectable de Enbrel ha de ser reconstituido con 1ml de disolvente antes de su uso (ver sección 6.6).

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido se facilitan en el prospecto, sección 7, “Instrucciones de uso”. En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Enbrel, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados

con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

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

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

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

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

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Enbrel. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben Enbrel. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis

psoriásica que recibieron Enbrel fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Enbrel, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Enbrel en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Enbrel. También se

han observado casos raros (<0,1%) de ICC *de novo*, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Enbrel en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel.

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica*

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

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y

anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

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

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

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)* | Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)* | | Reactivacion de la hepatitis B, infección por *Listeria* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, | | |

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4) | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrolisis epidérmica tóxica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración

aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

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

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

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis

reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

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

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

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm$^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

*Enzimas hepáticas aumentadas*
En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las

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

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

# 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

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

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

<u>Mecanismo de acción</u>

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

<u>Eficacia clínica y seguridad</u>

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

*Pacientes adultos con artritis reumatoide*
La eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, que habían fracasado al

tratamiento previo con, al menos, uno pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de Enbrel o placebo, dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

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

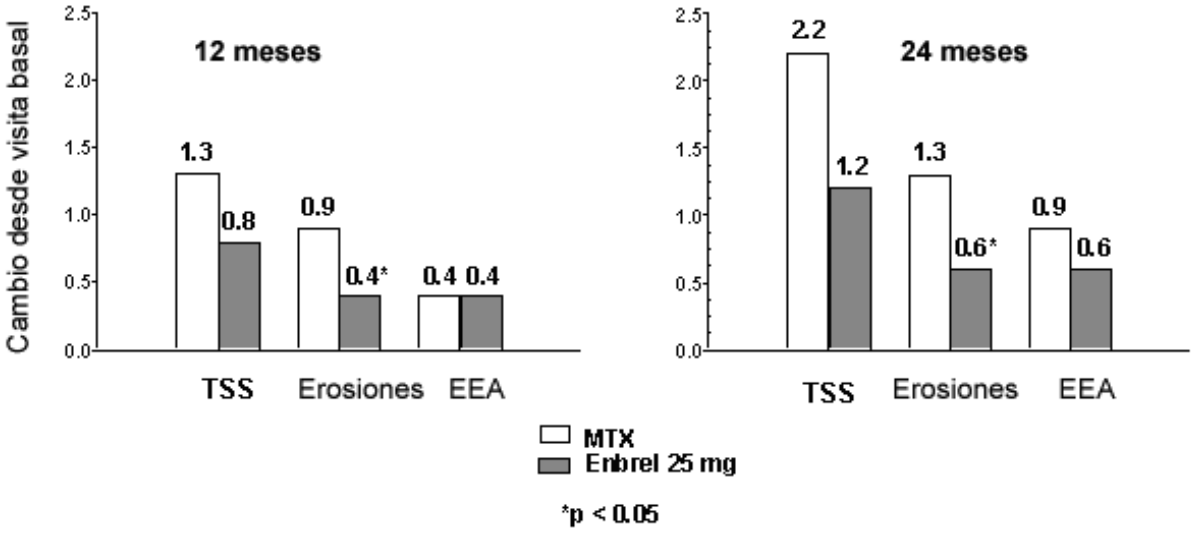
Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda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

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

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

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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




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

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

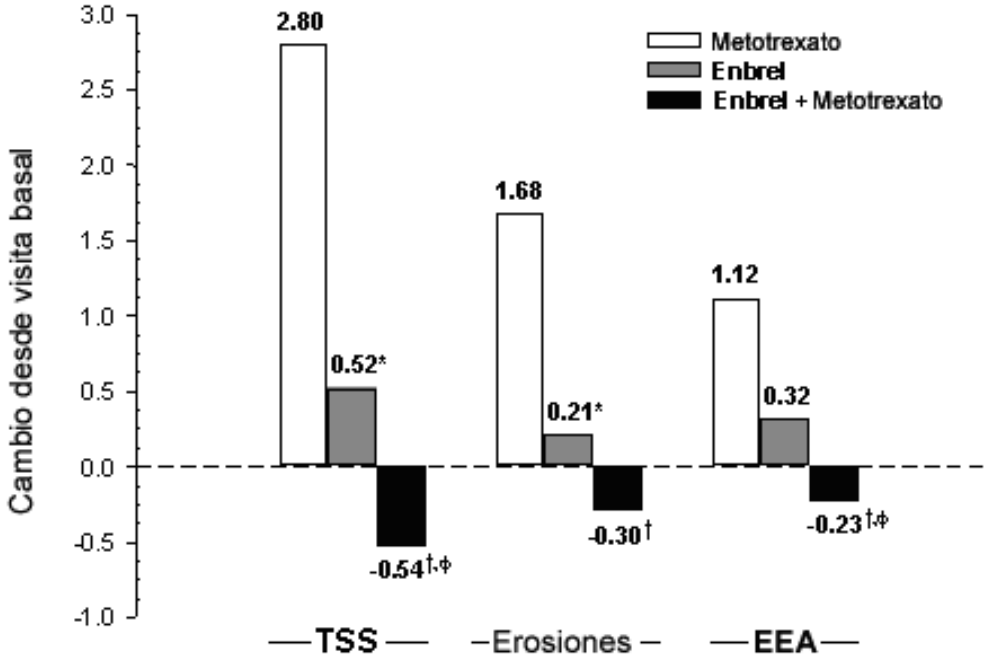
**Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración**

| **Variable** | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel+Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR**[a] | | | |
| ACR20 | 58,8% | 65,5% | 74,5%[†,ϕ] |
| ACR50 | 36,4% | 43,0% | 63,2%[†,ϕ] |
| ACR70 | 16,7% | 22,0% | 39,8%[†,ϕ] |
| **DAS** | | | |
| Visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3[†,ϕ] |
| Remisión[c] | 14% | 18% | 37%[†,ϕ] |
| **HAQ** | | | |
| Basal | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8[†,ϕ] |

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta artritis psoriásica | 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 Enbrel SC dos veces a la semana.
b: p <0,001, Enbrel vs. Placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. Placebo

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

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

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

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

SE = error estándar.
a. p = 0,0001.

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

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

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

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

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

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

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

| Respuesta espondilitis anquilosante | Porcentaje de pacientes<br>Placebo<br>N = 139 | <br>Enbrel<br>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 vs. placebo
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo

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

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

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

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Ensayo 1*
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría

significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

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

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

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables
**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante
a: p <0,001, b: <0,01 y c: <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo

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

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

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

*Ensayo 2*
Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con Enbrel en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de Enbrel sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la

enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas (periodo 3).

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

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

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de le enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

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

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

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

los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

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

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

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

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | 25 mg Bisemanales n = 162 sem 12 | 25 mg Bisemanales n = 162 sem 24[a] | 50 mg Bisemanales n = 164 sem 12 | 50 mg Bisemanales n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | 25 mg Bisemanales n = 196 sem 12 | 50 mg Bisemanales n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | 50 mg Semanales n = 96 sem 12 | 50 mg Semanales n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA[b], aclaramiento o casi aclaramiento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤0,0001 comparado con placebo

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

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

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

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

observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con Enbrel en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

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

Población pediátrica

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

6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥30% en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría ≥30% en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

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

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

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

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

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

**Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas**

| | **Enbrel 0,8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106)** | **Placebo (N = 105)** |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%)[a] | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%)[a] | 24 (23%) |
| sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%) | 56 (53%)[a] | 14 (13%) |

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment
a. p <0,0001 comparado con placebo

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones

en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0.66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de 466 μg•h/ml y 474 μg•h/ml, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

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

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

*Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 mcg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Polvo

Manitol (E421)
Sacarosa
Trometamol

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

4 años.

Se ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 6 horas a temperaturas de hasta 25 °C tras la reconstitución. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de inmediato, será responsabilidad del usuario el tiempo y condiciones de conservación antes de su uso, y no deberían ser superiores a 6 horas a temperatura máxima de 25 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Enbrel puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (2 ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, cápsulas de aluminio y cápsulas "flip-off" de plástico.
Cada envase contiene 4 viales de Enbrel y 8 toallitas de algodón con alcohol.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Enbrel se reconstituye con 1 ml de agua para inyección antes de su utilización y se administra mediante inyección subcutánea. Enbrel no contiene conservantes antibacterianos y, por tanto, las soluciones preparadas con agua para inyección deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 horas siguientes a su reconstitución. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial – esto es normal. Enbrel no debe utilizarse si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Si éste es el caso, empezar de nuevo con otro vial.

En la sección 7, "Instrucciones de uso", del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido.

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/99/126/002

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 25 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco. El disolvente es un líquido incoloro y transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

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

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

Psoriasis en placas

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Enbrel se encuentra disponible en dosis de 10 mg, 25 mg y de 50 mg.

Posología

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

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

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

*Psoriasis en placas*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*
No se requiere ajuste de la dosis.

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

*Población pediátrica*
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enbrel en niños menores de 2 años.
No se dispone de datos.

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

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

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

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

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

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea. El polvo para solución inyectable de Enbrel ha de ser reconstituido con 1ml de disolvente antes de su uso (ver sección 6.6).

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido se facilitan en el prospecto, sección 7, “Instrucciones de uso”. En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

El capuchón de goma (cierre) de la jeringa de diluyente contiene látex (goma natural seca) que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

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

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

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

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

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica*

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

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

En estudios de toxicidad del desarrollo llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n = 164) (*odds ratio* ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o

malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

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

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

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

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

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)* | Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)* | | Reactivacion de la hepatitis B, infección por *Listeria* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y | | |

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4) | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrolisis epidérmica tóxica | |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muy raras <1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica, tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

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

como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

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

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

*Autoanticuerpos*
En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (≥1:40) fue superior en los pacientes tratados con Enbrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Enbrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Enbrel frente a ningún paciente de los tratados con

placebo). La proporción de pacientes tratados con Enbrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/$mm^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

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

Población pediátrica

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

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de

meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

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

receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

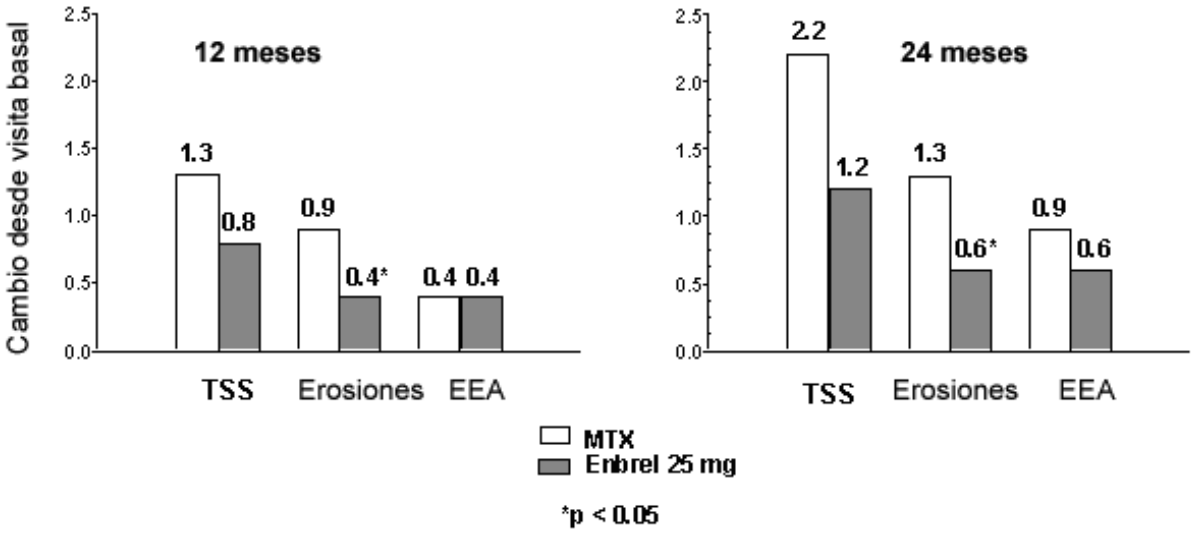
Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda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

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

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

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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




En otro ensayo controlado con comparador activo, doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana

5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARME) distinto de metotrexato.

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

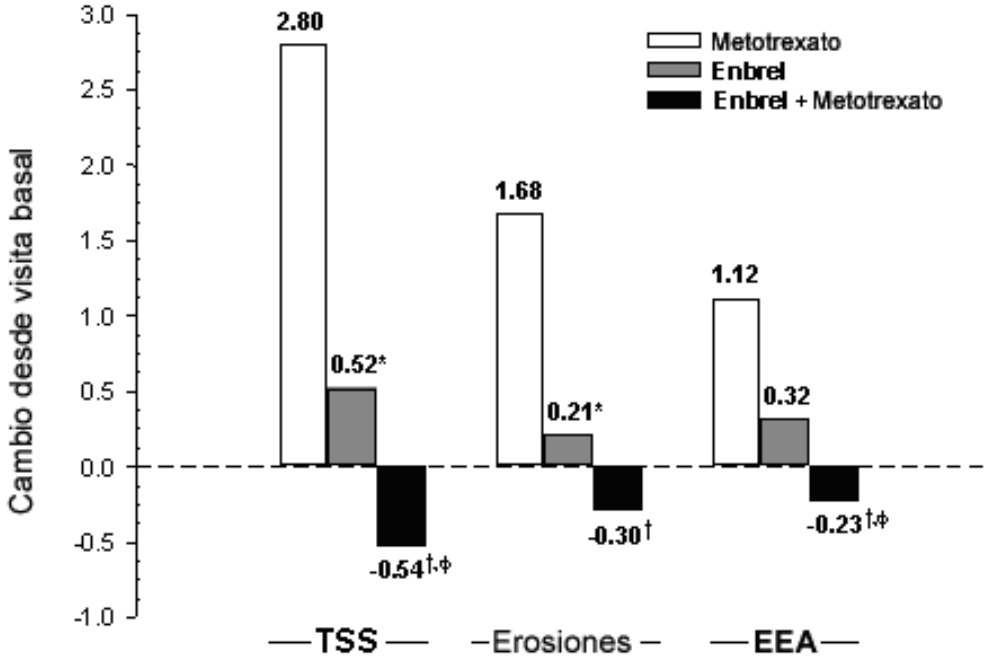
**Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración**

| **Variable** | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel+Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR**[a] | | | |
| ACR20 | 58,8% | 65,5% | 74,5%†,ϕ |
| ACR50 | 36,4% | 43,0% | 63,2%†,ϕ |
| ACR70 | 16,7% | 22,0% | 39,8%†,ϕ |
| **DAS** | | | |
| Visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3†,ϕ |
| Remisión[c] | 14% | 18% | 37%†,ϕ |
| **HAQ** | | | |
| Basal | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,ϕ |

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

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

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




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

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

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

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

*Pacientes adultos con artritis psoriásica*
Se evaluó la eficacia de Enbrel en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones dolorosas) en al menos una de las

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta artritis psoriásica | 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 Enbrel SC dos veces a la semana.
b: p <0,001, Enbrel vs. Placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. Placebo

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

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

que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo, habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS ≤0,5) a los 12 meses fue mayor en el grupo de Enbrel, en comparación con el grupo de placebo (73% vs 47%, respectivamente, p ≤0,001). El efecto de Enbrel sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con afectación poliarticular simétrica de las articulaciones, se observó un enlentecimiento del desarrollo del daño de las articulaciones periféricas.

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

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

SE = error estándar.
a. p = 0,0001.

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

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

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

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

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

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

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

| Respuesta espondilitis anquilosante | Porcentaje de pacientes<br>Placebo<br>N = 139 | <br>Enbrel<br>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 vs. placebo
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo

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

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

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

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Ensayo 1*
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría

significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

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

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

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables
**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante
a: p <0,001, b: <0,01 y c: <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo

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

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

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

*Ensayo 2*
Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con Enbrel en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de Enbrel sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la

enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas (periodo 3).

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

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

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de le enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

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

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

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

los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

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

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

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

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | 25 mg Bisema-nales n = 162 sem 12 | 25 mg Bisema-nales n = 162 sem 24[a] | 50 mg Bisema-nales n = 164 sem 12 | 50 mg Bisema-nales n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | 25 mg Bisema -nales n = 196 sem 12 | 50 mg Bisema -nales n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | 50 mg Sema-nales n = 96 sem 12 | 50 mg Sema-nales n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA[b], aclara-miento o casi aclara-miento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤0,0001 comparado con placebo
a. No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 en los ensayos 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de Enbrel desde la semana 13 a la semana 24.
b. Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

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

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

observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con Enbrel en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

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

Población pediátrica

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

6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥30% en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría ≥30% en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

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

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

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

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

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

**Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas**

| | **Enbrel 0,8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106)** | **Placebo (N = 105)** |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%)[a] | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%)[a] | 24 (23%) |
| sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%) | 56 (53%)[a] | 14 (13%) |

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment
a. p <0,0001 comparado con placebo

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones

en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0.66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de 466 μg•h/ml y 474 μg•h/ml, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

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

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

*Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 mcg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Polvo

Manitol (E421)
Sacarosa
Trometamol

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de validez

4 años.

Se ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 6 horas a temperaturas de hasta 25 °C tras la reconstitución. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de inmediato, será responsabilidad del usuario el tiempo y condiciones de conservación antes de su uso, y no deberían de ser superiores a 6 horas a temperatura máxima de 25 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Enbrel puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (2 ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, cápsulas de aluminio y cápsulas "flip-off" de plástico. Enbrel se presenta con jeringas precargadas que contienen agua para preparaciones inyectables. Las jeringas son de vidrio tipo I. El capuchón de la jeringa contiene goma natural seca (látex) (ver sección 4.4). Cada envase contiene 4, 8 o 24 viales de Enbrel con 4, 8 o 24 jeringas precargadas con disolvente, 4, 8 o 24 agujas, 4, 8 o 24 adaptadores del vial y 8, 16 o 48 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Enbrel se reconstituye con 1 ml de agua para inyección antes de su utilización y se administra mediante inyección subcutánea. Enbrel no contiene conservantes antibacterianos y, por tanto, las soluciones preparadas con agua para inyección deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 horas siguientes a su reconstitución. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial – esto es normal. Enbrel no debe utilizarse si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Si éste es el caso, empezar de nuevo con otro vial.

En la sección 7, "Instrucciones de uso", del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido.

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

# 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

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

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

Psoriasis en placas

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Enbrel se encuentra disponible en dosis de 10 mg, 25 mg y de 50 mg.

Posología

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

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación

del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

*Psoriasis en placas*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*
No se requiere ajuste de la dosis.

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

*Población pediátrica*
La dosis de Enbrel para pacientes pediátricos se pauta en base al peso corporal. Los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando las presentaciones de Enbrel en polvo y disolvente para solución inyectable o en polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les puede pautar la dosis utilizando jeringas precargadas o plumas precargadas a dosis fijas.

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

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

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

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

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

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

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea (ver sección 6.6).

En la sección 7, "Instrucciones de uso", del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración. En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene látex (goma natural seca) que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

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

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

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

*Cánceres de piel*
Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel. De manera muy infrecuente, se han notificado casos

poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica*

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente "exento de sodio".

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

tratamiento.

Embarazo

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

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

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

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

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

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)* | Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)* | | Reactivacion de la hepatitis B, infección por *Listeria* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de |

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| sistema linfático | | | | | | activación macrofágica)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4) | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muy raras <1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrolisis epidérmica tóxica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica, tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

*Reacciones en la zona de inyección*
Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Enbrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo

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

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

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

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

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

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm$^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

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

<u>Población pediátrica</u>

*Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

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

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todos los

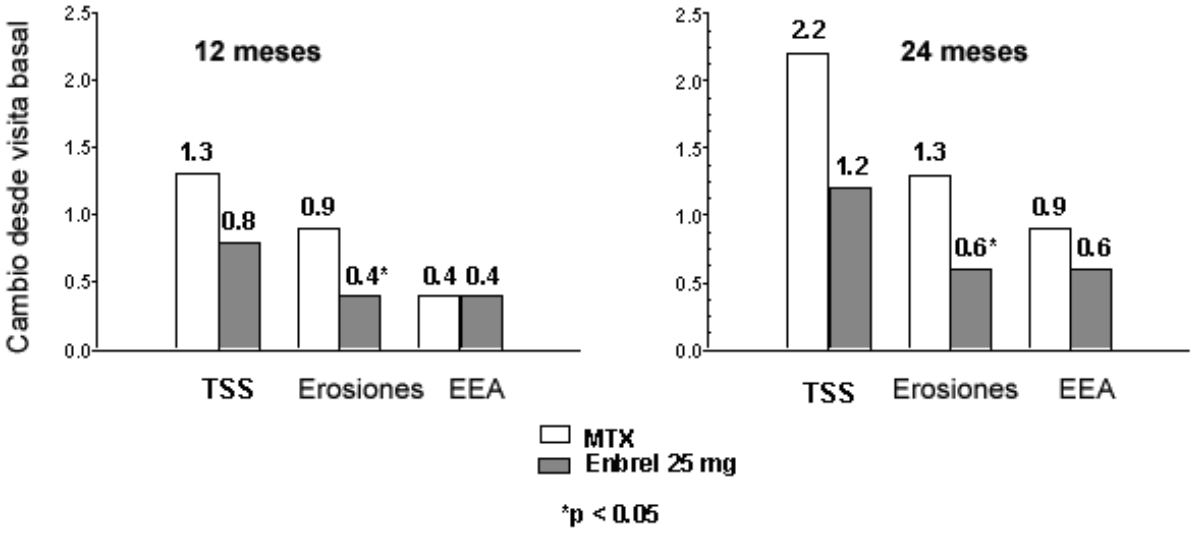
componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

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

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

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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




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

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

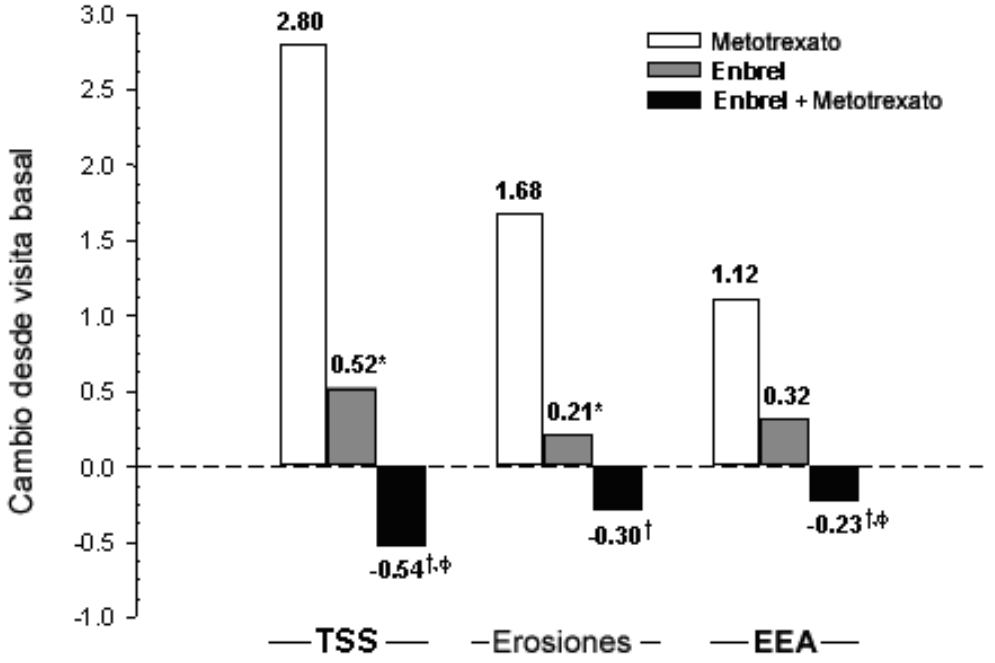
**Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración**

| **Variable** | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel+Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR**[a] | | | |
| ACR20 | 58,8% | 65,5% | 74,5%[†,ϕ] |
| ACR50 | 36,4% | 43,0% | 63,2%[†,ϕ] |
| ACR70 | 16,7% | 22,0% | 39,8%[†,ϕ] |
| **DAS** | | | |
| Visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3[†,ϕ] |
| Remisión[c] | 14% | 18% | 37%[†,ϕ] |
| **HAQ** | | | |
| Basal | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8[†,ϕ] |

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta artritis psoriásica | 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 Enbrel SC dos veces a la semana.
b: p <0,001, Enbrel vs. Placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. Placebo

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

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

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

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

SE = error estándar.
a. $p = 0,0001$.

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

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

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

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

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta espondilitis anquilosante | Placebo N = 139 | Enbrel N = 138 |
| **ASAS 20** | | |
| 2 semanas | 22 | 46[a] |
| 3 meses | 27 | 60[a] |
| 6 meses | 23 | 58[a] |
| **ASAS 50** | | |
| 2 semanas | 7 | 24[a] |
| 3 meses | 13 | 45[a] |
| 6 meses | 10 | 42[a] |
| **ASAS 70** | | |
| 2 semanas | 2 | 12[b] |
| 3 meses | 7 | 29[b] |
| 6 meses | 5 | 28[b] |

a: p <0,001, Enbrel vs. placebo
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo

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

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

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

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Ensayo 1*
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia

a dos o más AINE. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

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

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

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

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables
**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante
a: p <0,001, b: <0,01 y c: <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo

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

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

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

*Ensayo 2*
Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con Enbrel en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

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

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

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

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de le enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), p <0,0001.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

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

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

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

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

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

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

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ |
| | | 25 mg Bisemanales | | 50 mg Bisemanales | | | 25 mg Bisemanales | 50 mg Bisemanales | | 50 mg Semanales | 50 mg Semanales |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | n = 162 sem 12 | n = 162 sem 24[a] | n = 164 sem 12 | n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | n = 196 sem 12 | n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | n = 96 sem 12 | n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA[b], aclaramiento o casi aclaramiento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | | |
| | | 25 mg Bisema-nales | | 50 mg Bisema-nales | | | 25 mg Bisema-nales | 50 mg Bisema-nales | | 50 mg Sema-nales | 50 mg Sema-nales |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | n = 162 sem 12 | n = 162 sem 24[a] | n = 164 sem 12 | n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | n = 196 sem 12 | n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | n = 96 sem 12 | n = 90 sem 24[a] |

*p ≤0,0001 comparado con placebo
a. No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 en los ensayos 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de Enbrel desde la semana 13 a la semana 24.
b. Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

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

Población pediátrica

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

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

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

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

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

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

**Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas**

| | **Enbrel 0,8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106)** | **Placebo (N = 105)** |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%)[a] | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%)[a] | 24 (23%) |
| sPGA "aclaramiento" o "mínimo", n (%) | 56 (53%)[a] | 14 (13%) |

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

a. p <0,0001 comparado con placebo

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0.66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de 466 μg•h/ml y 474 μg•h/ml, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

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

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

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

Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro sódico
Hidrocloruro de L-arginina
Fosfato sódico monobásico dihidrato
Fosfato sódico dibásico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

30 meses.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Enbrel puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
Jeringa de vidrio (tipo I) transparente, provista de una aguja de acero inoxidable con un capuchón de goma y de un émbolo de plástico. Cada envase contiene 4, 8, 12 o 24 jeringas precargadas de Enbrel y

4, 8, 12 o 24 toallitas de algodón con alcohol. El capuchón de la aguja contiene goma natural seca (látex) (ver sección 4.4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa de vidrio (tipo I) transparente, provista de una aguja de acero inoxidable con un capuchón de goma y de un émbolo de plástico. Cada envase contiene 2, 4 o 12 jeringas precargadas de Enbrel con 2, 4 o 12 toallitas de algodón con alcohol. El capuchón de la aguja contiene goma natural seca (látex) (ver sección 4.4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que la jeringa precargada de Enbrel, para un solo uso, alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. La solución debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

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

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015
EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada
Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

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

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

Psoriasis en placas

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

La pluma precargada de Enbrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y 50 mg. Otras presentaciones de Enbrel están disponibles en dosis de 10 mg, 25 mg y 50 mg.

Posología

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

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

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

*Psoriasis en placas*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*
No se requiere ajuste de la dosis.

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

*Población pediátrica*
La dosis de Enbrel para pacientes pediátricos se pauta en base al peso corporal. Los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando las presentaciones de Enbrel en polvo y disolvente para solución inyectable o en polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les puede pautar la dosis utilizando jeringas precargadas o plumas precargadas a dosis fijas.

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

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

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

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

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

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

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea (ver sección 6.6).

En el prospecto, sección 7, "Instrucciones de uso", se facilitan instrucciones detalladas para la administración. En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

El capuchón de la aguja de la pluma precargada contiene látex (goma natural seca) que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

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

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

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

*Cánceres de piel*
Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel. De manera muy infrecuente, se han notificado casos

poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica*

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente "exento de sodio".

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

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

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

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)* | Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)* | | Reactivacion de la hepatitis B, infección por *Listeria* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4) | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muy raras <1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrolisis epidérmica tóxica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

*Reacciones en la zona de inyección*
Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Enbrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo

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

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

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

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

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

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/$mm^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

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

<u>Población pediátrica</u>

*Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

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

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todos los

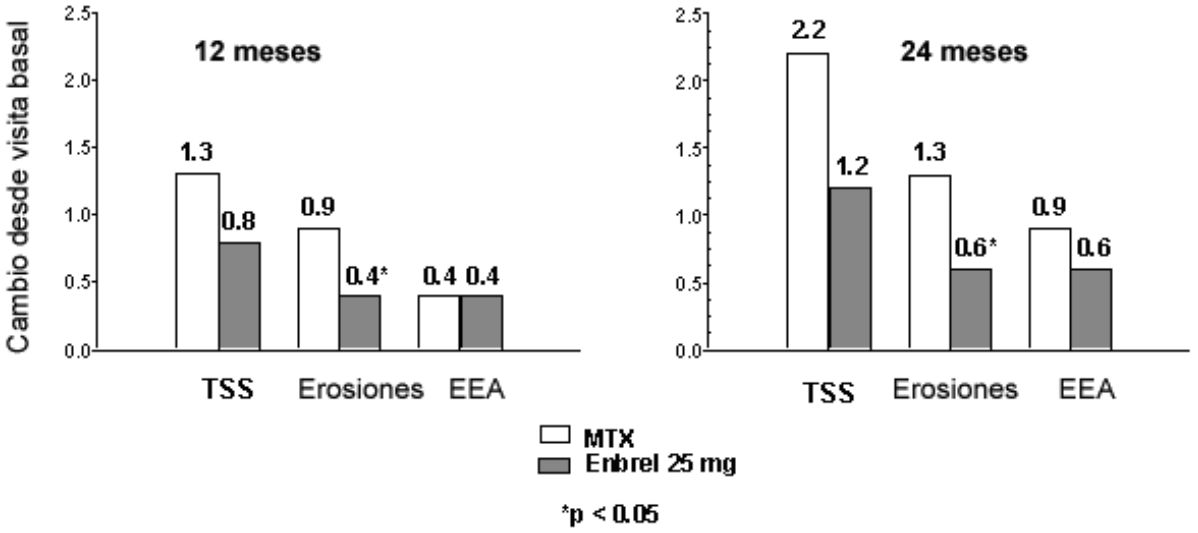
componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

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

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

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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




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

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

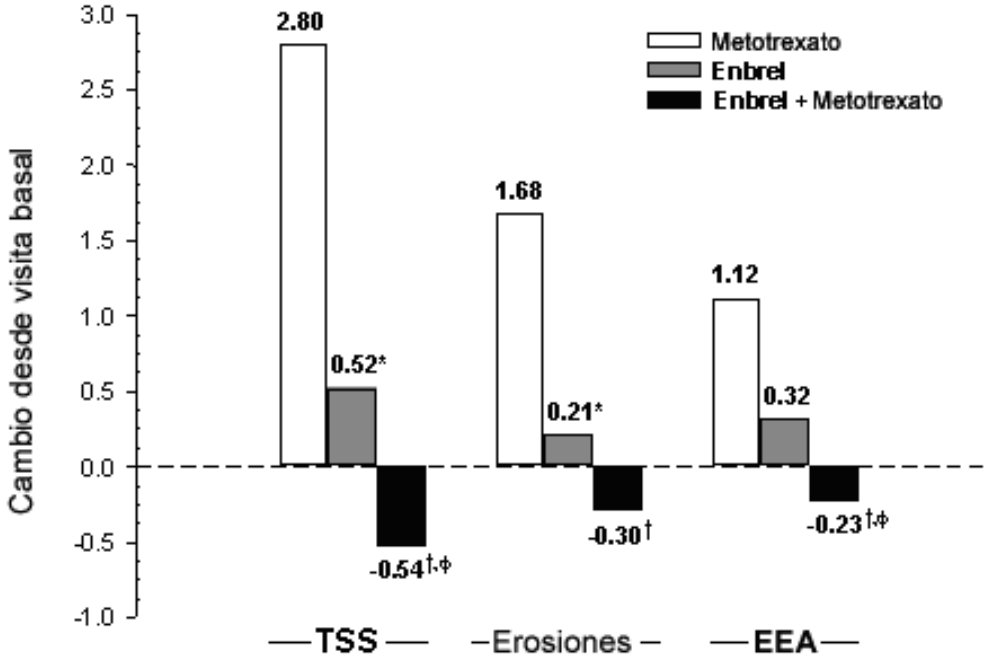
**Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración**

| **Variable** | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel+Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR**[a] | | | |
| ACR20 | 58,8% | 65,5% | 74,5%[†,ϕ] |
| ACR50 | 36,4% | 43,0% | 63,2%[†,ϕ] |
| ACR70 | 16,7% | 22,0% | 39,8%[†,ϕ] |
| **DAS** | | | |
| Visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3[†,ϕ] |
| Remisión[c] | 14% | 18% | 37%[†,ϕ] |
| **HAQ** | | | |
| Basal | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8[†,ϕ] |

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta artritis psoriásica | 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 Enbrel SC dos veces a la semana.
b: p <0,001, Enbrel vs. Placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. Placebo

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

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

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

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

SE = error estándar.
a. p = 0,0001.

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

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

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

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

completa de la columna. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

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

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

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

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| Respuesta espondilitis anquilosante | Placebo N = 139 | Enbrel N = 138 |
| **ASAS 20** | | |
| 2 semanas | 22 | 46[a] |
| 3 meses | 27 | 60[a] |
| 6 meses | 23 | 58[a] |
| **ASAS 50** | | |
| 2 semanas | 7 | 24[a] |
| 3 meses | 13 | 45[a] |
| 6 meses | 10 | 42[a] |
| **ASAS 70** | | |
| 2 semanas | 2 | 12[b] |
| 3 meses | 7 | 29[b] |
| 6 meses | 5 | 28[b] |

a: p <0,001, Enbrel vs. placebo
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo

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

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

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

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Ensayo 1*
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa

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

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

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

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

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables
**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante
a:p <0,001, b: <0,01 y c: <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo

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

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

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

*Ensayo 2*
Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con Enbrel en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la

espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

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

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

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

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de le enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en ensayos que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de Enbrel en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable primaria de eficacia en los cuatro ensayos fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75

(esto es, al menos un 75% de mejoría en la Puntuación de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad desde la visita de inicio) a las 12 semanas.

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

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

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

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

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

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | |
| | | 25 mg Bisema-nales | | 50 mg Bisema-nales | | | 25 mg Bisema-nales | 50 mg Bisema-nales | | 50 mg Sema-nales | 50 mg Sema-nales |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | n = 162 sem 12 | n = 162 sem 24[a] | n = 164 sem 12 | n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | n = 196 sem 12 | n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | n = 96 sem 12 | n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | |
| | | 25 mg Bisema-nales | | 50 mg Bisema-nales | | | 25 mg Bisema-nales | 50 mg Bisema-nales | | 50 mg Sema-nales | 50 mg Sema-nales |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | n = 162 sem 12 | n = 162 sem 24[a] | n = 164 sem 12 | n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | n = 196 sem 12 | n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | n = 96 sem 12 | n = 90 sem 24[a] |
| DSGA[b], aclara-miento o casi aclara-miento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤0,0001 comparado con placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

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

Población pediátrica

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

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

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

La seguridad a largo plazo del tratamiento con Enbrel en monoterapia (n = 103), Enbrel en combinación con metotrexato (n = 294), o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades

comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

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

**Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas**

| | **Enbrel 0,8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106)** | **Placebo (N = 105)** |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%)[a] | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%)[a] | 24 (23%) |
| sPGA "aclaramiento" o "mínimo", n (%) | 56 (53%)[a] | 14 (13%) |

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

a. p <0,0001 comparado con placebo

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0.66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de 466 μg•h/ml y 474 μg•h/ml, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

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

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

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

Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro sódico
Hidrocloruro de L-arginina
Fosfato sódico monobásico dihidrato
Fosfato sódico dibásico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

30 meses.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Enbrel puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

<u>25 mg solución inyectable en pluma precargada</u>

Pluma precargada que contiene una jeringa precargada de 25 mg de Enbrel. La jeringa dentro de la pluma está hecha de vidrio tipo I, transparente con una aguja de calibre 27 de acero inoxidable, un

capuchón de la aguja de goma y un émbolo de plástico. El capuchón de la aguja de la pluma precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Los envases contienen 4, 8 o 24 plumas precargadas de Enbrel con 4, 8 o 24 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

50 mg solución inyectable en pluma precargada

Pluma precargada que contiene una jeringa precargada de 50 mg de Enbrel. La jeringa dentro de la pluma está hecha de vidrio tipo I, transparente con una aguja de calibre 27 de acero inoxidable, un capuchón de la aguja de goma y un émbolo de plástico. El capuchón de la aguja de la pluma precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Los envases contienen 2, 4 o 12 plumas precargadas de Enbrel con 2, 4 o 12 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que la pluma precargada de Enbrel, para un solo uso, alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente. Mirando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

Se incluyen instrucciones detalladas para la administración en el prospecto (sección 7, “Instrucciones de uso”).

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada
EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada
EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10 mg de etanercept. Una vez reconstituida, la solución contiene 10 mg/ml de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco. El disolvente es un líquido incoloro y transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Posología

*Poblaciones especiales*

Pacientes con insuficiencia renal y hepática
No se requiere ajuste de la dosis.

*Población pediátrica*

La presentación de 10 mg es para pacientes pediátricos a los cuales se les ha prescrito una dosis igual o inferior a 10 mg. Cada vial de Enbrel 10 mg es para un solo uso y para un único paciente, debiéndose desechar la solución sobrante que pueda quedar en el vial.

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

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

*Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)*
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

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

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

Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea. El polvo para solución inyectable de Enbrel ha de ser reconstituido con 1ml de disolvente antes de su uso (ver sección 6.6).

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido se facilitan en el prospecto, sección 7, “Instrucciones de uso”. En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

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

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

El capuchón de goma (cierre) de la jeringa de diluyente contiene látex (goma natural seca) que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

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

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

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

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Enbrel en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Enbrel. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC *de novo*, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Enbrel en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos

de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel.

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica*

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

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la

administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

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

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

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

*Población pediátrica*

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

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

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

acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

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

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

*Población adulta*

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

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

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

<u>Listado tabulado de reacciones adversas</u>

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

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

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)* | Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)* | | Reactivacion de la hepatitis B, infección por *Listeria* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)† |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muy raras <1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4) | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrolisis epidérmica tóxica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.
† Ver subsección "Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil" anteriormente descrita.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos

clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

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

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

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca

congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

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

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

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm$^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

*Enzimas hepáticas aumentadas*
En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas

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

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

Población pediátrica

Ver Resumen del perfil de seguridad al inicio de esta sección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

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

El TNF y la linfotoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores

celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico la dota de una vida media sérica más larga.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta datos de tres ensayos en artritis idiopática juvenil, un ensayo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas, cuatro ensayos en adultos con artritis reumatoide, y cuatro ensayos en pacientes adultos con psoriasis en placas.

Población pediátrica

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

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

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

La seguridad a largo plazo del tratamiento con Enbrel en monoterapia (n = 103), Enbrel en combinación con metotrexato (n = 294), o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más

frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

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

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

**Resultados a las 12 Semanas en Psoriasis Pediátrica en Placas**

| | Enbrel 0,8 mg/kg Una vez a la semana (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%)[a] | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%)[a] | 24 (23%) |
| sPGA "aclaramiento" o "mínimo", n (%) | 56 (53%)[a] | 14 (13%) |

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

a. p <0,0001 comparado con placebo

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

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

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

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

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

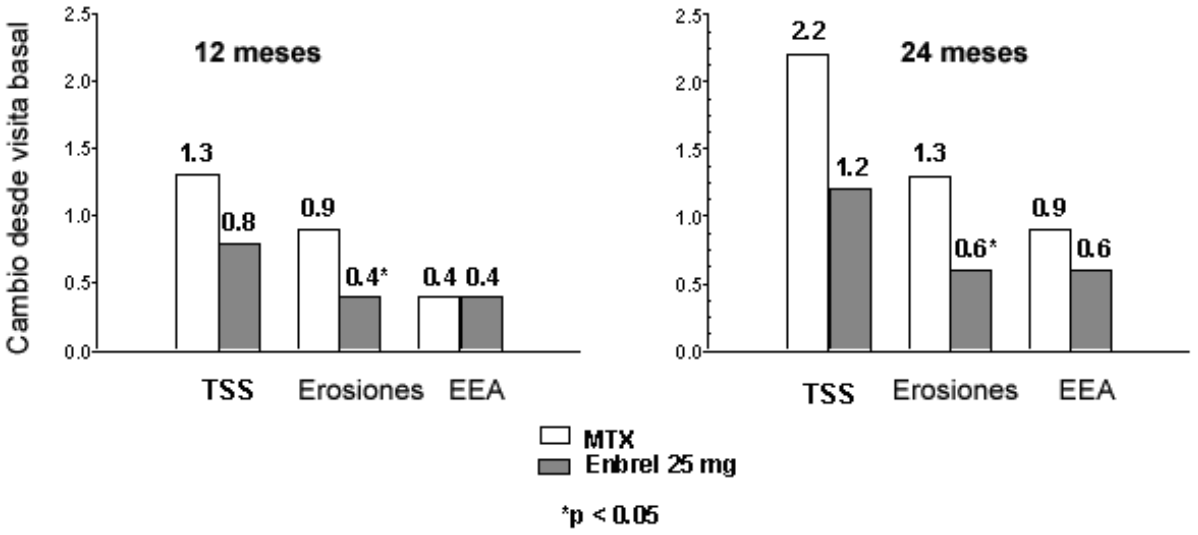
Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda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

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

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

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

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




En otro ensayo controlado con comparador activo, doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana

5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARME) distinto de metotrexato.

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

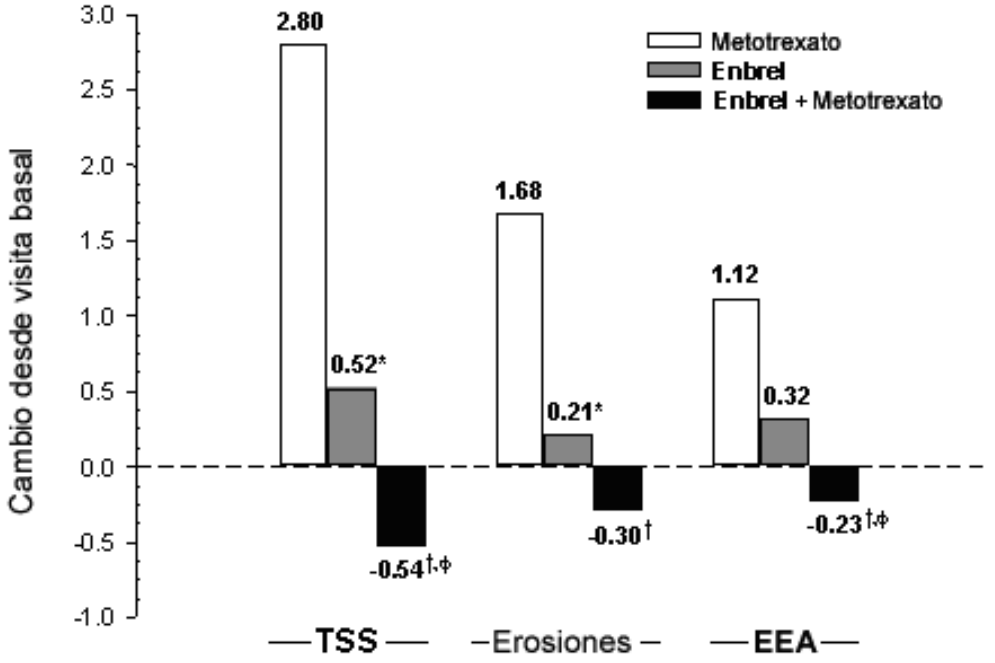
**Resultados de Eficacia Clínica a los 12 Meses: Comparación de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel en Combinación con Metotrexato en Pacientes con AR de 6 Meses a 20 Años de Duración**

| **Variable** | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel+Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR**[a] | | | |
| ACR20 | 58,8% | 65,5% | 74,5%†,ϕ |
| ACR50 | 36,4% | 43,0% | 63,2%†,ϕ |
| ACR70 | 16,7% | 22,0% | 39,8%†,ϕ |
| **DAS** | | | |
| Visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3†,ϕ |
| Remisión[c] | 14% | 18% | 37%†,ϕ |
| **HAQ** | | | |
| Basal | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,ϕ |

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

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

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




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

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

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

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

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad

durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

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

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

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

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

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

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

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

| | Ensayo 2 | | | | | Ensayo 3 | | | Ensayo 4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel--------- | | | | | --------Enbrel------- | | | -------Enbrel------ | |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | 25 mg Bisema-nales n = 162 sem 12 | 25 mg Bisema-nales n = 162 sem 24[a] | 50 mg Bisema-nales n = 164 sem 12 | 50 mg Bisema-nales n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | 25 mg Bisema-nales n = 196 sem 12 | 50 mg Bisema-nales n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | 50 mg Sema-nales n = 96 sem 12 | 50 mg Sema-nales n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA[b], aclara-miento o casi aclara-miento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤0,0001 comparado con placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7% en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica

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

*Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 mcg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

Adultos

*Absorción*
Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0.66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos grupos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de 466 μg•h/ml y 474 μg•h/ml, en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

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

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

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

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

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con Enbrel.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Polvo

Manitol (E421)
Sacarosa
Trometamol

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

4 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso de 6 horas a temperaturas no superiores a 25 ºC tras la reconstitución.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Enbrel puede ser conservado a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (2 ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, cápsula de aluminio y cápsula "flip-off" de plástico. Enbrel se presenta con jeringas precargadas que contienen agua para preparaciones inyectables. Las jeringas son de vidrio tipo I. El capuchón de la jeringa contiene goma natural seca (látex) (ver sección 4.4). Cada envase contiene 4 viales de Enbrel, 4 jeringas precargadas de agua para preparaciones inyectables, 4 agujas, 4 adaptadores del vial y 8 toallitas de algodón con alcohol.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Enbrel se reconstituye con 1 ml de agua para preparaciones inyectables antes de su utilización y se administra mediante inyección subcutánea. La solución debe ser transparente y de incolora a amarilla pálida o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial – esto es normal. Enbrel no debe utilizarse si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Si éste es el caso, empezar de nuevo con otro vial.

En la sección 7, "Instrucciones de uso", del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido.

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

# 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

# 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/022

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

# 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a un tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Enbrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológicos, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

*Espondilitis anquilosante (EA)*
Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

*Espondiloartritis axial no radiográfica*
Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido, que tienen contraindicada o que no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otros tratamientos sistémicos o fototerapias.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Enbrel se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

El cartucho para dispensador de dosis de Enbrel está disponible en dosis de 25 mg y 50 mg. Otras presentaciones de Enbrel están disponibles en dosis de 10 mg, 25 mg y 50 mg.

Posología

*Artritis reumatoide*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva (ver sección 5.1).

*Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

*Psoriasis en placas*
La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, se pueden administrar 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento continuo más allá de 24 semanas puede ser apropiado para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*
No se requiere ajuste de la dosis.

*Pacientes de edad avanzada*
No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

*Población pediátrica*
La dosis de Enbrel para pacientes pediátricos se pauta en base al peso corporal. Los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando las presentaciones de Enbrel en polvo y disolvente para solución inyectable o en polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les puede pautar la dosis utilizando jeringas precargadas, plumas precargadas, o bien cartuchos para dispensador de dosis, todos ellos a dosis fijas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enbrel en niños menores de 2 años.
No se dispone de datos.

*Artritis idiopática juvenil*
La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de Enbrel 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

En general, Enbrel no se debe utilizar en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Enbrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Enbrel no se debe utilizar en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Forma de administración

Vía subcutánea

El contenido total (0,5 ml para la dosis de 25 mg o 1 ml para la dosis de 50 mg) del cartucho para dispensador de dosis se debe administrar utilizando el dispositivo de inyección SMARTCLIC únicamente para inyecciones subcutáneas. Los sitios adecuados para la inyección incluyen el abdomen, la parte superior de los muslos o, únicamente si la inyección la lleva a cabo el cuidador, la zona externa de la parte superior de los brazos.

Enbrel solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis está diseñado para un solo uso junto con el dispositivo SMARTCLIC. Después de una formación adecuada en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse utilizando el dispositivo SMARTCLIC con el cartucho para dispensador de dosis de un solo uso si su médico decide que es adecuado y recibirán seguimiento médico según sea necesario. El médico debe analizar con el paciente qué opción de presentación de inyección es la más adecuada.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones de uso al final del prospecto y en el manual del usuario que se proporciona con el dispositivo SMARTCLIC (ver sección 6.6). En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sepsis o riesgo de sepsis.

En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con Enbrel.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados (o indicados) en la historia clínica del paciente.

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Enbrel, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente de 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y, en ocasiones, la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Enbrel. Debe interrumpirse la administración de Enbrel si un paciente desarrolla una infección grave. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Enbrel en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como la diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento con Enbrel.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento con Enbrel. Esta evaluación debe incluir antecedentes médicos detallados con antecedentes personales de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y tratamientos inmunosupresivos previos y/ o actuales. Los estudios de detección adecuados; por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar el tratamiento con Enbrel si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Enbrel, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio del tratamiento con Enbrel debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Enbrel.

Reactivación de hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Enbrel. Para los pacientes que dan positivo en la prueba de infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al administrar Enbrel a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por el VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas del TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Enbrel e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Enbrel. Se debe utilizar Enbrel con precaución en pacientes con antecedentes de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Enbrel y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Enbrel. Esta combinación no ha demostrado un incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Enbrel y anakinra (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un incremento del beneficio clínico; tal uso no se recomienda (ver sección 4.5).

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Enbrel. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria; se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, el tratamiento con Enbrel debe interrumpirse inmediatamente y comenzar un tratamiento apropiado.

El capuchón de la aguja del cartucho para dispensador de dosis contiene látex (goma natural seca) que puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada en el cartucho para dispensador de dosis contiene látex (goma natural seca). Los pacientes o cuidadores deben contactar con su médico o profesional sanitario antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Enbrel y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela zóster.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con inmunosupresión.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

*Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*
Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo poscomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el

grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con antagonistas del TNF para pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

En el periodo poscomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤18 años de edad), incluyendo Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

*Cánceres de piel*
Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Enbrel. De manera muy infrecuente, se han notificado casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de CPNC en los pacientes que recibieron Enbrel en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Enbrel. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben Enbrel. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Enbrel. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Enbrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Enbrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Enbrel que tengan antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Enbrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente, incluyendo un recuento de células

sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Enbrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, en raras ocasiones, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de nueva aparición, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Tratamiento combinado

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes con artritis reumatoide, la combinación de Enbrel y metotrexato no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Enbrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Enbrel y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Enbrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de Enbrel en combinación con otros tratamientos sistémicos o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Enbrel en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre un empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Enbrel. También se han observado casos raros (<0,1 %) de ICC de nueva aparición, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Enbrel en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Enbrel no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Enbrel no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Enbrel en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Enbrel en adición al tratamiento estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) durante una media de 25 meses, no se ha demostrado que Enbrel sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Enbrel que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Enbrel para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Enbrel, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada*
En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron Enbrel en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

*Población pediátrica*

*Vacunas*
Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos antes de iniciar el tratamiento con Enbrel (ver más arriba el apartado de Vacunas).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Enbrel y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento solo con Enbrel o solo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Enbrel y anakinra la tasa de infecciones graves (7 %) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Enbrel (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y, por tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Enbrel, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Enbrel o sulfasalazina solos. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Enbrel y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

En estudios de toxicidad del desarrollo llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n = 164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95 %: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, muerte fetal o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (odds ratio [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95 %: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95 %: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los lactantes nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Enbrel solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y postnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enbrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Enbrel. Los antagonistas del TNF, como Enbrel, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Enbrel. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Enbrel, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo, también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| **Clasificación por órganos y sistemas** | **Muy frecuentes ≥1/10** | **Frecuentes ≥1/100 a <1/10** | **Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100** | **Raras ≥1/10.000 a <1/1.000** | **Muy raras <1/10.000** | **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)* | | Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infección parasitaria)* | Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasoras, protozoarias, bacterianas, micobacterianas atípicas, infecciones virales y Legionella)* | | Reactivación de hepatitis B, listeria |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4) | Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia* | Anemia aplásica* | Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (que incluye vasculitis positiva para anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos) | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis | | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | | | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones | | |
| Trastornos oculares | | | Uveítis, escleritis | | | |
| Trastornos cardiacos | | | Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca | Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4) | | |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muy raras <1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | congestiva (ver sección 4.4) | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)* | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Enzimas hepáticas aumentadas* | Hepatitis autoinmune* | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides | Necrólisis epidérmica tóxica | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Glomerulonefritis | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Pirexia | | | | |

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

*Neoplasias y trastornos linfoproliferativos*

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de

neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7416 pacientes tratados con Enbrel en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo poscomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver sección 4.4).

*Reacciones en la zona de inyección*
Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Enbrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36 % frente a 9 %). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Enbrel, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos clínicos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6 % de los pacientes tratados con Enbrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento frente al 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

*Infecciones graves*
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en varios sitios), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospechada), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zóster, úlceras en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección en heridas. En el ensayo clínico controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Enbrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Enbrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Enbrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluidas infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluidas protozoarias), virales (incluido herpes zóster), bacterianas (incluidas

*Listeria* y *Legionella*) y micobacterianas atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09 % para los 15 402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas notificadas con mayor frecuencia fueron por *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

*Autoanticuerpos*
En pacientes adultos se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (1:40) fue superior en los pacientes tratados con Enbrel (11 %) que en los tratados con placebo (5 %). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15 % de los pacientes tratados con Enbrel frente al 4 % de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3 % de los pacientes tratados con Enbrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Enbrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

*Pancitopenia y anemia aplásica*
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

*Enfermedad pulmonar intersticial*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06 % (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47 % (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

*Tratamiento concomitante con anakinra*
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron solo Enbrel, y un 2 % de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1000/mm$^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

*Enzimas hepáticas aumentadas*
En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54 % (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18 % (frecuencia frecuente).

*Hepatitis autoinmune*
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02 % (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24 % (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

*Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*
En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I e infección en tejidos blandos y en heridas postoperatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62 %) experimentaron una infección mientras recibían Enbrel durante 3 meses de ensayo (parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Enbrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Enbrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19 % de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9 %, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19 %, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13 %, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

*Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades comprendidas entre 4 y 17 años con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m$^2$ seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m$^2$ administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis

reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica, y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En la psoriasis en placas, la infiltración por células inflamatorias incluyendo las células T conduce al incremento de los niveles del TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no involucrada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfotoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

El TNF y la linfotoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept, poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico la dota de una semivida media sérica más larga.

Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en la psoriasis en placas está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el TNF. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoide, un ensayo en pacientes adultos con artritis psoriásica, un ensayo en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, dos ensayos en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, cuatro ensayos en pacientes adultos con psoriasis en placas, tres ensayos en artritis idiopática juvenil y un ensayo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

*Pacientes adultos con artritis reumatoide*
La eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa que habían fracasado al tratamiento previo con al menos uno, pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de Enbrel o placebo dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

La respuesta ACR 20 y 50 a los 3 y 6 meses fue mayor en los pacientes tratados con Enbrel que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62 % y 59 %, placebo 23 % y 11 % a los 3 y 6 meses, respectivamente; ACR 50: Enbrel 41 % y 40 %, placebo 8 % y 5 % a los 3 y 6 meses, respectivamente; p <0,01 Enbrel frente a placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR 20 y ACR 50).

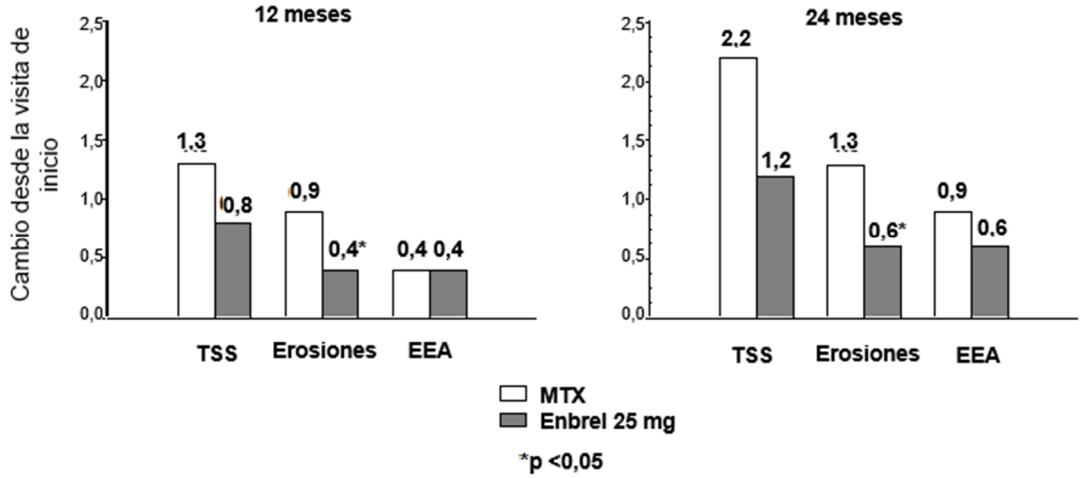
Aproximadamente el 15 % de los pacientes que recibieron Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5 % de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

Después de la interrupción de Enbrel, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con Enbrel después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los ensayos abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuadas de hasta 10 años en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron Enbrel sin interrupción.

La eficacia de Enbrel se comparó con la de metotrexato en un ensayo aleatorizado, controlado con comparador activo, con evaluaciones radiográficas ciegas como variable primaria de evaluación en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (<3 años de duración) que no habían recibido nunca antes tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 o 25 mg de Enbrel por vía subcutánea (SC) dos veces a la semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se fueron aumentando desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, manteniéndose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de Enbrel fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la visita de inicio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44 % aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menor a 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del ensayo.

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de Enbrel de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Enbrel 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

**Progresión radiográfica: Comparación de Enbrel vs metotrexato en pacientes con AR de <3 años de duración**




En otro ensayo controlado con comparador activo, doble ciego, aleatorizado en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces a la semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARME) distinto de metotrexato.

Los pacientes en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 y mejorías de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores a las 24 y a las 52 semanas que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, como monoterapia.

**Resultados de eficacia clínica a los 12 meses: Comparación de Enbrel vs metotrexato vs Enbrel en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración**

| Variable | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|
| **Respuestas ACR[a]** | | | |
| ACR 20 | 58,8 % | 65,5 % | 74,5 % †,ϕ |
| ACR 50 | 36,4 % | 43,0 % | 63,2 % †,ϕ |
| ACR 70 | 16,7 % | 22,0 % | 39,8 % †,ϕ |
| **DAS** | | | |
| Puntuación en la visita de inicio[b] | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Puntuación en la semana 52[b] | 3,0 | 3,0 | 2,3†,ϕ |
| Remisión[c] | 14 % | 18 % | 37 %†,ϕ |
| **HAQ** | | | |
| Visita de inicio | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Semana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,ϕ |

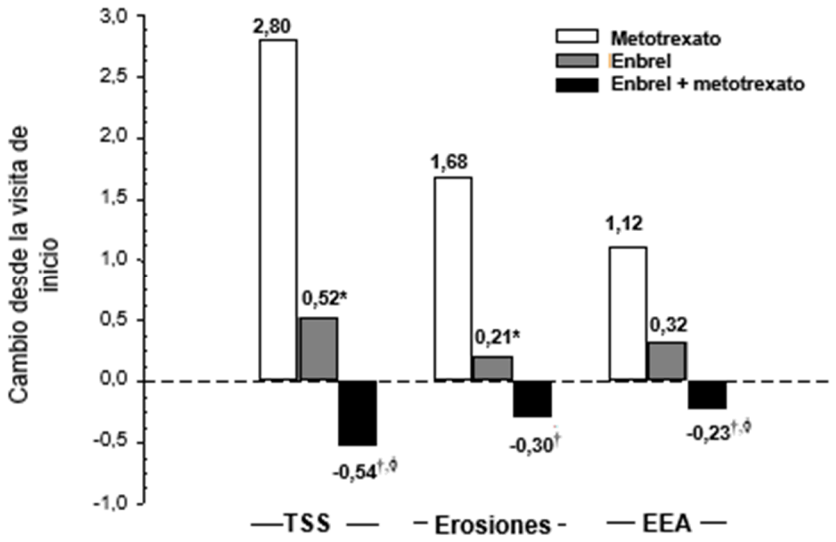
**Resultados de eficacia clínica a los 12 meses: Comparación de Enbrel vs metotrexato vs Enbrel en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración**

| Variable | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metotrexato (n = 231) |
|---|---|---|---|

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el ensayo fueron considerados como pacientes no respondedores.
b: Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios.
c: La remisión se define como DAS <1,6
Valores p de comparación de pares: † = p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs metotrexato y ϕ = p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs Enbrel.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de Enbrel que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de los grupos de monoterapia en lo relativo al enlentecimiento de la progresión radiográfica (ver la figura siguiente).

**Progresión radiográfica: Comparación de Enbrel vs metotrexato vs Enbrel en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración (resultados a los 12 meses)**




Valores p de comparación de pares: * = p <0,05 para comparaciones de Enbrel vs metotrexato, † = p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs metotrexato y ϕ = p <0,05 para comparaciones de Enbrel + metotrexato vs Enbrel.

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, como monoterapia. De forma similar, también se observaron, después de 24 meses de tratamiento, ventajas significativas del tratamiento con Enbrel en monoterapia frente al tratamiento con metotrexato en monoterapia.

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS ≤0,5) a los 24 meses fue mayor en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de Enbrel en monoterapia y de metotrexato en monoterapia (62 %, 50 % y 36 %, respectivamente; p <0,05). La diferencia entre los grupos de Enbrel en monoterapia y metotrexato en monoterapia también fue significativa (p <0,05). Las tasas de ausencia de progresión entre los pacientes del ensayo que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento fueron de un 78 %, 70 % y 61 %, respectivamente.

La seguridad y eficacia de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez por semana fue evaluada en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este ensayo, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez por semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de Enbrel fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a los efectos sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes. Una sola inyección de 50 mg/ml de Enbrel resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

*Pacientes adultos con artritis psoriásica*
Se evaluó la eficacia de Enbrel en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones dolorosas) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) tipo espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían psoriasis en placas con una lesión valorable ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINE (86 %), FARME (80 %) y corticosteroides (24 %). Los pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con metotrexato (estables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces por semana dosis SC de 25 mg de Enbrel (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, los pacientes pudieron participar en un ensayo de extensión abierto a largo plazo durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que consiguieron la respuesta ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejoría en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). La tabla siguiente resume los resultados.

**Respuestas de pacientes con artritis psoriásica en un ensayo controlado con placebo**

| | Porcentaje de pacientes | |
|---|---|---|
| | Placebo | Enbrel[a] |
| Respuesta artritis psoriásica | n = 104 | 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 Enbrel SC dos veces a la semana.
b: p <0,001, Enbrel vs. placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. placebo

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Enbrel resultó

significativamente mejor que placebo en todas las determinaciones de actividad de la enfermedad (p <0,001), y las respuestas fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada momento utilizando el índice de discapacidad del HAQ. El resultado del índice de discapacidad resultó significativamente mejorado en todo momento en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel en relación con los tratados con placebo (p <0,001).

En el ensayo de artritis psoriásica se evaluaron las alteraciones radiográficas. Se obtuvieron radiografías de las manos y de las muñecas en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se incluye a continuación se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS ≤0,5) a los 12 meses fue mayor en el grupo de Enbrel, en comparación con el grupo de placebo (73 % vs 47 %, respectivamente, p ≤0,001). El efecto de Enbrel sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con afectación poliarticular simétrica de las articulaciones se observó un enlentecimiento del desarrollo del daño de las articulaciones periféricas.

**Cambio anual medio (SE) desde la visita de inicio según la puntuación total de Sharp**

| Tiempo | Placebo (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
|---|---|---|
| Mes 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09)[a] |

SE = error estándar.
a. p = 0,0001.

El tratamiento con Enbrel produjo una mejoría en la función física durante el periodo doble ciego, manteniéndose dicho beneficio durante el periodo máximo de exposición a largo plazo de hasta 2 años.

No existen datos suficientes sobre la eficacia de Enbrel en los pacientes que presentan artropatías tipo artritis psoriásica mutilante y artropatías tipo espondilitis anquilosante debido al reducido número de pacientes estudiados.
No se ha realizado ningún estudio en pacientes con artritis psoriásica utilizando el régimen de dosificación de 50 mg una vez por semana. La evidencia sobre la eficacia del régimen de dosificación de una vez por semana en esta población de pacientes se ha basado en los datos procedentes del estudio llevado a cabo en pacientes con espondilitis anquilosante.

*Pacientes adultos con espondilitis anquilosante*
La eficacia de Enbrel en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel dos veces a la semana frente a placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 203 fueron tratados con Enbrel. El mayor de estos ensayos (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la EAV de ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de la EAV para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI, por sus siglas en inglés). Los pacientes que recibieron FARME, AINE o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el ensayo pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces a la semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La variable primaria de eficacia (ASAS 20) se definió como una mejoría ≥20 % en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y ASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejorías del 50 % o del 70 %,

respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio lugar a mejorías significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70 a las dos semanas del inicio del tratamiento.

| **Respuestas de pacientes con espondilitis anquilosante en un ensayo controlado con placebo** | | |
|---|---|---|
| | Porcentaje de pacientes | |
| Respuesta espondilitis anquilosante | Placebo N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 semanas | 22 | 46[a] |
| 3 meses | 27 | 60[a] |
| 6 meses | 23 | 58[a] |
| ASAS 50 | | |
| 2 semanas | 7 | 24[a] |
| 3 meses | 13 | 45[a] |
| 6 meses | 10 | 42[a] |
| ASAS 70 | | |
| 2 semanas | 2 | 12[b] |
| 3 meses | 7 | 29[b] |
| 6 meses | 5 | 28[b] |
| a: p <0,001, Enbrel vs. placebo | | |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo | | |

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares tanto en los pacientes que estaban recibiendo tratamientos concomitantes al inicio del estudio como en los que no.

En los dos ensayos más pequeños de espondilitis anquilosante se obtuvieron resultados similares.

En un cuarto ensayo, se evaluó la seguridad y la eficacia de Enbrel 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrado una vez por semana frente a Enbrel 25 mg administrado dos veces a la semana en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes que padecían espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez por semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

*Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica*

*Estudio 1*
La eficacia de Enbrel en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40 % en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de Enbrel durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (RM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

**Respuesta de eficacia en el ensayo de SpAax-nr controlado con placebo: Porcentaje de pacientes que alcanzaron las variables**

| Clínico doble ciego<br>Respuestas en la semana 12 | Placebo<br>N = entre 106 y 109* | Enbrel<br>N = entre 103 y 105* |
|---|---|---|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4[b] |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4[c] |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0[a] |
| Respuestas ASAS remisión parcial | 11,9 | 24,8[c] |
| BASDAI*** 50 | 23,9 | 43,8[b] |

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables
**ASAS = Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis
***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante
a: p <0,001, b: <0,01 y c: <0,05, respectivamente entre Enbrel y placebo

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel (n = 95) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105) (p <0,001). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con Enbrel fue de 4,64 para la articulación sacroilíaca (n = 153) y 1,40 para la columna vertebral (n = 154).

Comparado con placebo, Enbrel mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104, 8 pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

*Estudio 2*
Este estudio multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con Enbrel en pacientes con SpAax-nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C-reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales

de Enbrel sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57 %) pacientes alcanzaron inactividad de la enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas (periodo 3).

En el periodo 2, la proporción de pacientes que experimentaron ≥1 brote de la enfermedad aumentó del 22 % (25/112) en la semana 4 al 67 % (77/115) en la semana 40. En general, el 75 % (86/115) de los pacientes experimentaron un brote de la enfermedad en cualquier momento en las 40 semanas posteriores a la retirada de Enbrel.

La variable secundaria principal del ensayo 2 fue estimar el tiempo hasta el brote de la enfermedad después de la retirada de Enbrel y, además, comparar el tiempo hasta el brote de la enfermedad con los pacientes del ensayo 1 que cumplieron con los requisitos de entrada en la fase de retirada del ensayo 2 y continuaron el tratamiento con Enbrel.

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de Enbrel fue de 16 semanas (IC del 95 %: 13-24 semanas). Menos del 25 % de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de le enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Enbrel (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de Enbrel durante 12 semanas, el 62 % (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de estos, el 50 % la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95 %: 4-8 semanas).

*Pacientes adultos con psoriasis en placas*
Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otros tratamientos sistémicos en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otros tratamientos sistémicos) en ensayos que comparen directamente Enbrel con otros tratamientos sistémicos. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de Enbrel en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable primaria de eficacia en los cuatro ensayos fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 (esto es, al menos un 75 % de mejoría en la Puntuación de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad desde la visita de inicio) a las 12 semanas.

El ensayo 1 fue un ensayo fase 2 en pacientes con psoriasis en placas activa, pero clínicamente controlada, en los que la superficie corporal afectada era ≥10 % y tenían una edad ≥18 años. Se aleatorizaron ciento doce pacientes (112) que recibieron una dosis de 25 mg de Enbrel (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces a la semana durante 24 semanas.

El ensayo 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placas crónica, utilizando los mismos criterios de inclusión que el ensayo 1 con la adición de una puntuación mínima del Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI) de 10 en la visita de selección. Se administró Enbrel a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos.

Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel antes mencionadas. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

El ensayo 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el ensayo 2. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel, o placebo dos veces a la semana durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 25 mg de Enbrel dos veces a la semana durante 24 semanas adicionales.

El ensayo 4 evaluó 142 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que los ensayos 2 y 3. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 50 mg de Enbrel o placebo una vez a la semana durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 50 mg de Enbrel una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el ensayo 1, el grupo tratado con Enbrel tuvo una proporción de pacientes con una respuesta PASI 75 significativamente mayor en la semana 12 (30 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (2 %) (p <0,0001). A las 24 semanas, el 56 % de los pacientes del grupo tratado con Enbrel había alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo. A continuación se muestran los resultados de los ensayos 2, 3 y 4.

**Respuestas de Pacientes con Psoriasis en los Ensayos 2, 3 y 4**

| | ----------Ensayo 2---------- | | | | | ----------Ensayo 3---------- | | | ----------Ensayo 4---------- | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ----------Enbrel---------- | | | | | --------Enbrel---------- | | | -------Enbrel------ | |
| Respuesta (%) | Placebo n = 166 sem 12 | 25 mg bisemanales n = 162 sem 12 | 25 mg bisemanales n = 162 sem 24[a] | 50 mg bisemanales n = 164 sem 12 | 50 mg bisemanales n = 164 sem 24[a] | Placebo n = 193 sem 12 | 25 mg bisemanales n = 196 sem 12 | 50 mg bisemanales n = 196 sem 12 | Placebo n = 46 sem 12 | 50 mg semanales n = 96 sem 12 | 50 mg semanales n = 90 sem 24[a] |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA[b], aclaramiento o casi aclaramiento | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤0,0001 comparado con placebo

a. No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 en los ensayos 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de Enbrel desde la semana 13 a la semana 24.

b. Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron Enbrel, las respuestas significativas respecto a placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

El ensayo 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50 % en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Durante el periodo sin tratamiento se evaluó la incidencia de rebrotes (PASI ≥150 % desde la visita de inicio) y el tiempo hasta la recaída (definido como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita de inicio y la semana 24). Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni empeoramiento de la enfermedad. Se observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con Enbrel en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

En el ensayo 3, la mayoría de los pacientes (77 %) que fueron aleatorizados inicialmente a recibir 50 mg dos veces a la semana y a los que se les redujo su dosis de Enbrel en la semana 12 a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. En los pacientes que recibieron 25 mg de Enbrel dos veces a la semana a lo largo del ensayo, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 a 36.

En el ensayo 4, el grupo tratado con Enbrel tuvo una proporción superior de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (2 %) ($p < 0{,}0001$). Para pacientes que recibieron 50 mg una vez a la semana a lo largo del ensayo, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71 % alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.

En los ensayos abiertos a largo plazo (de hasta 34 meses) en los que se administró Enbrel sin interrupción, las respuestas clínicas fueron mantenidas y la seguridad fue comparable a la observada en ensayos a corto plazo.

Un análisis de los datos de los ensayos clínicos no reveló ninguna característica basal de la enfermedad que ayudara a los médicos a seleccionar la opción de dosificación más apropiada (intermitente o continua). En consecuencia, la elección del tratamiento intermitente o continuo deberá basarse en el juicio del médico y las necesidades individuales del paciente.

*Anticuerpos frente a Enbrel*
Se detectaron anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con etanercept. Estos anticuerpos eran todos no neutralizantes y generalmente transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

En los sujetos tratados con dosis aprobadas de etanercept en los ensayos clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6 % de los sujetos con artritis reumatoide, el 7,5 % de los sujetos con artritis psoriásica, el 2 % de los sujetos con espondilitis anquilosante, el 7 % de los sujetos con psoriasis, el 9,7 % de los sujetos con psoriasis pediátrica y el 4,8 % de los sujetos con artritis idiopática juvenil.

La proporción de sujetos que desarrollaron anticuerpos frente a etanercept en ensayos a largo plazo (de hasta 3,5 años) aumenta con el tiempo, según se esperaba. Sin embargo, debido a su naturaleza transitoria, la incidencia de anticuerpos detectados en cada punto de evaluación fue normalmente inferior al 7 % en sujetos con artritis reumatoide y sujetos con psoriasis.

En un ensayo de psoriasis a largo plazo en el que los pacientes recibieron 50 mg dos veces a la semana durante 96 semanas, la incidencia de anticuerpos observada en cada punto de evaluación fue de hasta aproximadamente el 9 %.

Población pediátrica

*Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*
La seguridad y eficacia de Enbrel fue evaluada en un ensayo clínico en dos fases en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis y de aparición sistémica). Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de moderada o grave no respondedores o intolerantes a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único fármaco antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (<0,2 mg/kg/día o máximo de 10 mg). En la primera fase, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de Enbrel por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica a los 90 días fueron aleatorizados para continuar recibiendo Enbrel o recibir placebo durante cuatro meses y evaluar el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría ≥30 % en al menos tres de los seis criterios y empeoramiento ≥30 % en no más de uno de los 6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥30 % en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría ≥30 % en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la primera fase del ensayo, 51 de 69 pacientes (74 %) demostraron respuesta clínica y entraron en la segunda fase. En la segunda fase, 6 de 25 pacientes (24 %) de los que continuaron con Enbrel experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77 %) de los que recibieron placebo (p = 0,007). Desde el inicio de la segunda fase, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue de ≥116 días para los pacientes que recibieron Enbrel y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la segunda fase del ensayo, algunos de los que continuaron con Enbrel siguieron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes pediátricos provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo Enbrel durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

La seguridad a largo plazo del tratamiento con Enbrel en monoterapia (n = 103), Enbrel en combinación con metotrexato (n = 294) o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8 % frente a un 2 %), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con Enbrel a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo Enbrel; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con Enbrel después de una retirada anterior del tratamiento; y

45 (41%) habían parado la administración de Enbrel (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba Enbrel podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de Enbrel fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

*Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
La eficacia de Enbrel se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 211 pacientes pediátricos de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definido por una puntuación sPGA ≥ 3, BSA ≥ 10% y PASI ≥ 12). Los pacientes que entraron en el estudio presentaban antecedentes de tratamiento con fototerapia o terapia sistémica, o no habían sido controlados adecuadamente con terapia tópica.

Los pacientes recibieron Enbrel 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. En la semana 12, un mayor número de pacientes aleatorizados a tratamiento con Enbrel presentaron respuestas de eficacia positiva (por ejemplo, PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados a placebo.

**Resultados a las 12 semanas en psoriasis pediátrica en placas**

| | **Enbrel 0,8 mg/kg una vez por semana (N = 106)** | **Placebo (N = 105)** |
|---|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57 %)[a] | 12 (11 %) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75 %)[a] | 24 (23 %) |
| sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%) | 56 (53 %)[a] | 14 (13 %) |

Abreviatura: sPGA, evaluación global estática del médico.
a. p <0,0001 comparado con placebo

Después del periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) de Enbrel una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante la fase abierta son similares a las observadas en el periodo doble ciego.

Durante el periodo aleatorizado de retirada, experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI 75) un número significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo frente a los pacientes realeatorizados a Enbrel. Con tratamiento continuado, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y eficacia a largo plazo de Enbrel 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en

placas durante un periodo de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con Enbrel fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron por un método de Inmunoensayo enzimático ligado a enzimas (ELISA), este método puede detectar productos de degradación de reactivos de ELISA así como el compuesto patrón.

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76 %. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 μg/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 ± 96,6μg•h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con AR tratados fueron $C_{max}$ de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, $C_{min}$ de 1,2 mg/l frente a 1,4 mg/l y el AUC parcial de 297 mgh/l frente a 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n = 21) frente a 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, de dos tratamientos, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUC en estado estacionario de etanercept fueron de 466 •g•h/ml y 474 μg•h/ml en el caso de 50 mg de Enbrel administrado una vez a la semana (N = 154) y de 25 mg de Enbrel administrados dos veces a la semana (N = 148), respectivamente.

Distribución

Para describir la curva concentración-tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 l.

Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida es larga, aproximadamente de 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

La proporcionalidad de la dosis no ha sido formalmente evaluada, pero no hay saturación aparente del aclaramiento a lo largo del rango de dosis.

Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*
Aunque tras la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios hay eliminación de radiactividad en orina, en los pacientes con insuficiencia renal aguda no se observó un

aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia renal no requiere un cambio en la dosificación.

*Insuficiencia hepática*
En pacientes con insuficiencia hepática aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia hepática no requiere un cambio en la dosificación.

*Pacientes de edad avanzada*
El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El aclaramiento y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.

Población pediátrica

*Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*
En un ensayo con Enbrel en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular se administró a 69 pacientes (de edades entre 4 y 17 años) 0,4 mg de Enbrel/kg dos veces a la semana durante 3 meses. Los perfiles de concentraciones séricas fueron similares a los encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los niños de menor edad (4 años de edad) presentaron una reducción en el aclaramiento (el aclaramiento aumentó cuando se normalizó por el peso) comparado con los niños de mayor edad (12 años de edad) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años de edad) tendrán niveles séricos cercanos a los observados en adultos, los niños menores tendrán niveles apreciablemente más bajos.

*Pacientes pediátricos con psoriasis en placas*
Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 mcg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana). Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con Enbrel, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que Enbrel no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con Enbrel.

Enbrel no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dependiente de la dosis ni en el órgano diana en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un AUC basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro sódico
Hidrocloruro de L-arginina

Fosfato sódico monobásico dihidrato
Fosfato sódico dibásico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## 6.3 Periodo de validez

30 meses.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Enbrel puede conservarse a una temperatura máxima de 25 ºC durante un único periodo de hasta cuatro semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Mantener los cartuchos para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Cartucho para dispensador de dosis con jeringa precargada de Enbrel 25 mg integrada. La jeringa precargada dentro del cartucho para dispensador de dosis está hecha de vidrio transparente tipo 1 con una aguja fija de acero inoxidable del calibre 27, un capuchón rígido para la aguja y un tapón de goma. El capuchón rígido de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Cada envase contiene 4, 8 o 24 cartuchos para dispensador de dosis de Enbrel con 8, 16 o 48 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Cartucho para dispensador de dosis con jeringa precargada de Enbrel 50 mg integrada. La jeringa precargada dentro del cartucho para dispensador de dosis está hecha de vidrio transparente tipo 1 con una aguja fija de acero inoxidable del calibre 27, un capuchón rígido para la aguja y un tapón de goma. El capuchón rígido de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Cada envase contiene 2, 4 o 12 cartuchos para dispensador de dosis de Enbrel con 4, 8 o 24 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que los cartuchos para dispensador de dosis de Enbrel alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que el cartucho para dispensador de dosis alcance la temperatura ambiente. Mirando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes.

Las instrucciones completas para la preparación y administración del cartucho para dispensador de dosis de Enbrel se encuentran en el prospecto y en el manual del usuario que se proporciona con el dispositivo SMARTCLIC.

Este medicamento (cartucho para dispensador de dosis) es para un solo uso junto con el dispositivo SMARTCLIC.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
EU/1/99/126/027
EU/1/99/126/028
EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
EU/1/99/126/030
EU/1/99/126/031
EU/1/99/126/032

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2000
Fecha de la última renovación: 26/noviembre/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

# ANEXO II

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublín 22
D22 V8F8
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de etanercept en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el contenido y el formato del programa educacional, incluyendo las vías de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa educacional tiene como objetivo reducir el riesgo de infecciones graves e insuficiencia cardiaca congestiva y garantizar la trazabilidad del medicamento etanercept.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro donde se comercialice etanercept, todos los profesionales sanitarios que se estime puedan prescribir etanercept y todos los pacientes que vayan a usar etanercept tengan acceso a/reciban los siguientes materiales educacionales:

- Tarjeta de Información del Paciente
    - Las tarjetas de información del paciente se proporcionan a los médicos que prescriben etanercept para su distribución a los pacientes que reciben etanercept. Esta tarjeta contiene la siguiente información de seguridad importante para los pacientes:
        - El tratamiento con etanercept puede aumentar el riesgo de infección e insuficiencia cardiaca congestiva en adultos
        - Signos o síntomas de estos problemas de seguridad y cuándo consultar a un profesional sanitario
        - Instrucciones para anotar la marca y el número de lote del medicamento para garantizar la trazabilidad
        - Datos de contacto del prescriptor de etanercept

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/002**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Polvo: Manitol, sacarosa y trometamol.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
4 viales con polvo
8 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Después de preparar la solución de Enbrel se recomienda su uso inmediato (antes de 6 horas).

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/002

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

Para la administración de Enbrel necesitará una jeringa y 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE VIAL – EU/1/99/126/002**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 25 mg polvo para inyectable
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA - EU/1/99/126/002**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo para solución inyectable
etanercept

## 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/003-005**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Polvo: Manitol, sacarosa y trometamol
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

4 viales con polvo
4 jeringas precargadas con 1 ml de disolvente
4 agujas para inyección de acero inoxidable
4 adaptadores del vial
8 toallitas de algodón con alcohol

8 viales con polvo
8 jeringas precargadas con 1 ml de disolvente
8 agujas para inyección de acero inoxidable
8 adaptadores del vial
16 toallitas de algodón con alcohol

24 viales con polvo
24 jeringas precargadas con 1 ml de disolvente
24 agujas para inyección de acero inoxidable
24 adaptadores del vial
48 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Después de preparar la solución de Enbrel se recomienda su uso inmediato (antes de 6 horas).

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/003 4 viales
EU/1/99/126/004 8 viales
EU/1/99/126/005 24 viales

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE VIAL – EU/1/99/126/003-005**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 25 mg polvo para inyectable
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA – EU/199/126/003-005**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Enbrel
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml de agua para preparaciones inyectables

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA - EU/1/99/126/003-005**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable
etanercept

## 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Jeringa precargada de 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

4 jeringas precargadas con solución
4 toallitas de algodón con alcohol

8 jeringas precargadas con solución
8 toallitas de algodón con alcohol

12 jeringas precargadas con solución
12 toallitas de algodón con alcohol

24 jeringas precargadas con solución
24 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).
Inyectar lentamente, con un ángulo de 45º a 90º respecto a la piel.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/013 4 jeringas precargadas
EU/1/99/126/014 8 jeringas precargadas
EU/1/99/126/015 24 jeringas precargadas
EU/1/99/126/026 12 jeringas precargadas

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Jeringa precargada de 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 25 mg inyección
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg/0,5 ml

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/016-018 (Jeringa precargada de 50 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de Enbrel contiene 50 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

2 jeringas precargadas con solución
2 toallitas de algodón con alcohol

4 jeringas precargadas con solución
4 toallitas de algodón con alcohol

12 jeringas precargadas con solución
12 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).
Inyectar lentamente, con un ángulo de 45º a 90º respecto a la piel.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/016 2 jeringas precargadas
EU/1/99/126/017 4 jeringas precargadas
EU/1/99/126/018 12 jeringas precargadas

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA – EU/1/99/126/016-018 (Jeringa precargada de 50 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 50 mg inyección
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/1 ml

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/019-021 (Pluma precargada 50 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada de Enbrel contiene 50 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada (MYCLIC)

2 plumas precargadas MYCLIC
2 toallitas de algodón con alcohol

4 plumas precargadas MYCLIC
4 toallitas de algodón con alcohol

12 plumas precargadas MYCLIC
12 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/019 2 plumas precargadas
EU/1/99/126/020 4 plumas precargadas
EU/1/99/126/021 12 plumas precargadas

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA – EU/1/99/126/019-021 (Pluma precargada de 50 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/1 ml

## 6. OTROS

MYCLIC

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Enbrel contiene 10 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Polvo: Manitol, sacarosa y trometamol
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

4 viales con polvo
4 jeringas precargadas con 1 ml de disolvente
4 agujas para inyección de acero inoxidable
4 adaptadores del vial
8 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

El vial de 10 mg es para niños a los que se les ha prescrito una dosis igual o inferior a 10 mg. Siga las instrucciones indicadas por su médico.

Cada vial es para un solo uso y para un único paciente, debiéndose desechar la solución sobrante que pueda quedar en el vial.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Después de preparar la solución de Enbrel se recomienda su uso inmediato (durante 6 horas máximo).

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/022

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 10 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DEL VIAL – EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 10 mg polvo para inyectable
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA – EU/199/126/022 (Para uso pediátrico)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Enbrel
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml de agua para preparaciones inyectables

## 6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA - EU/1/99/126/022 (para uso pediátrico)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg
etanercept

## 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE – EU/1/99/126/023-025 (Pluma precargada de 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada (MYCLIC)

4 plumas precargadas MYCLIC
4 toallitas de algodón con alcohol

8 plumas precargadas MYCLIC
8 toallitas de algodón con alcohol

24 plumas precargadas MYCLIC
24 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consulte el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/023 4 plumas precargadas
EU/1/99/126/024 8 plumas precargadas
EU/1/99/126/025 24 plumas precargadas

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA – EU/1/99/126/023-025 (Pluma precargada de 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept
Vía subcutánea

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg/0,5 ml

## 6. OTROS

MYCLIC

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – EU/1/99/126/027-029 (cartucho para dispensador de dosis de 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho para dispensador de dosis de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

4 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
8 toallitas de algodón con alcohol

8 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
16 toallitas de algodón con alcohol

24 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
48 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consultar el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Mantener los cartuchos para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/027 4 cartuchos para dispensador de dosis
EU/1/99/126/028 8 cartuchos para dispensador de dosis
EU/1/99/126/029 24 cartuchos para dispensador de dosis

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBAJALAJE EXTERIOR – EU/1/99/126/030-032 (cartucho para dispensador de dosis de 50 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
etanercept

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho para dispensador de dosis de Enbrel contiene 50 mg de etanercept.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes de Enbrel son:
Sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

2 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
4 toallitas de algodón con alcohol

4 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
8 toallitas de algodón con alcohol

12 cartuchos para dispensador de dosis de un solo uso para usar únicamente en el dispositivo SMARTCLIC
24 toallitas de algodón con alcohol

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Aviso sobre la inyección:
Inyectar la solución después de que haya alcanzado la temperatura ambiente (de 15 a 30 minutos después de sacar el producto de la nevera).

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Consultar el prospecto para mayor información sobre otras formas de conservación del medicamento.

Mantener los cartuchos para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/030 2 cartuchos para dispensador de dosis
EU/1/99/126/031 4 cartuchos para dispensador de dosis
EU/1/99/126/032 12 cartuchos para dispensador de dosis

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Enbrel 50 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSIS**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Enbrel 25 mg inyectable
Enbrel 50 mg inyectable
etanercept
SC

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml
1 ml

## 6. OTROS

Extremo de la aguja

**B. PROSPECTO**

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 25 mg polvo para solución inyectable**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si usted o el niño que está a su cuidado son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padece una infección, de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas**: Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría tener interés en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen historial de infecciones recurrentes o si padece diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.
- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el

tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.

- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre**: Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden ser debidos a la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple o neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva**: Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir o usar máquinas.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. El médico le indicará como actuar para preparar y medir la dosis adecuada para el niño.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel

por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) se debe administrar una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto en las condiciones del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

El polvo deberá disolverse antes de su uso. **En la sección 7, "Instrucciones de uso", se incluyen instrucciones detalladas para la preparación e inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué días de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usted usa más Enbrel del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectar Enbrel**

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Antes de preparar la solución de Enbrel, Enbrel se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Después de preparar la solución de Enbrel, se recomienda el uso inmediato. Sin embargo, la solución puede utilizarse durante las 6 horas siguientes a la reconstitución cuando se almacena a temperaturas no superiores a 25 ºC.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente o contiene partículas. La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas.

Deseche apropiadamente toda aquella solución de Enbrel que no haya sido inyectada antes de 6 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Enbrel

El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada vial de Enbrel 25 mg contiene 25 mg de etanercept.

Los demás componentes son:
Polvo: Manitol (E421), sacarosa y trometamol.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Enbrel 25 mg se presenta como un polvo blanco para solución inyectable (polvo para inyectable). Cada estuche contiene 4 viales de dosis única y 8 toallitas de algodón con alcohol.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+ 351) 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

**a. Introducción**
**b. Prepararse para una inyección**
**c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección**
**d. Añadir el agua para preparaciones inyectables**
**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**
**f. Elegir un lugar de inyección**
**g. Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**
**h. Eliminación de los materiales**

### a. Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección o de administración de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar la inyección y administrar la inyección.

Esta inyección no debe mezclarse con otro medicamento.

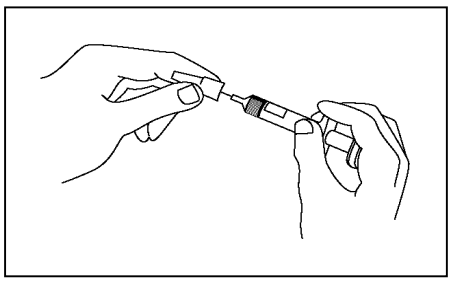
### b. Prepararse para una inyección

- Lávese muy bien las manos.
- Seleccione una superficie plana, limpia y bien iluminada.
- Saque el vial de Enbrel de la nevera y colóquelo en la superficie plana.
- Necesitará los siguientes elementos:
  *Una jeringa estéril con una aguja de 25 x 16 mm de calibre o similar*
  *Un vial o ampolla con agua para preparaciones inyectables*
  *Dos toallitas de algodón con alcohol*
- Examine la fecha de caducidad en la etiqueta del vial de Enbrel y en la del agua para inyección. No deben utilizarse después del mes y año que figuran en ellas.

**c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección**

- Quite la cápsula de plástico del vial de Enbrel. **NO** quite el tapón gris o la cápsula de aluminio que rodea la parte superior del vial.
- Utilice una nueva toallita de algodón con alcohol para limpiar el tapón del vial de Enbrel. Después de limpiarlo, no toque el tapón con las manos.
- Compruebe que la aguja se encuentra en la jeringa. Si no está muy seguro de cómo se une la aguja a la jeringa, pregunte a su médico o enfermero(a).
- Quite el capuchón de la aguja de la jeringa tirando firmemente teniendo cuidado de no tocar la aguja y evitando que la aguja toque ninguna superficie (ver Figura 1). Tenga cuidado de no doblar ni torcer el capuchón mientras lo quita para evitar dañar la aguja.

Figura 1



- Compruebe que la jeringa contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Si no está muy seguro de cómo llenar la jeringa, pregunte a su médico o enfermero(a).
- Asegúrese que la jeringa no contiene burbujas de aire.
- Coloque el vial de Enbrel hacia arriba en una superficie plana, como una mesa, inserte la jeringa con la aguja perpendicularmente al centro del tapón gris del vial (ver Figura 2). Si la aguja está correctamente alineada, debe sentir una ligera resistencia y después un "pop" cuando la aguja penetre a través del centro del tapón. Buscar la punta de la aguja dentro de la ventana del tapón (ver Figura 3). Si la aguja no está correctamente alineada, sentirá una resistencia constante al atravesar el tapón y no se producirá el "pop". No inserte la aguja formando un ángulo, porque esto puede hacer que la aguja se doble y/o impida la adición del solvente dentro del vial (ver Figura 4).

Figura 2

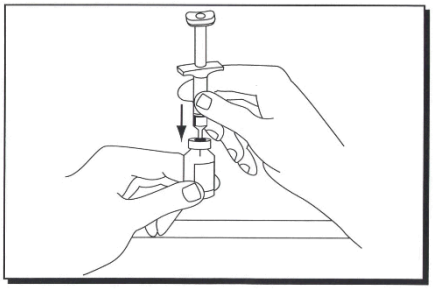


Figura 3

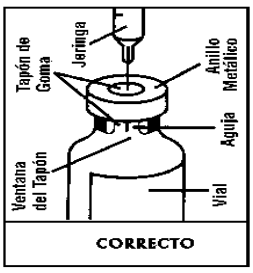
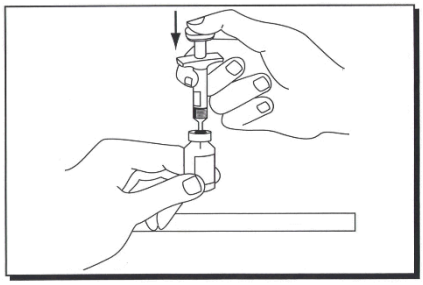



Figura 4

**d. Añadir agua para preparaciones inyectables**

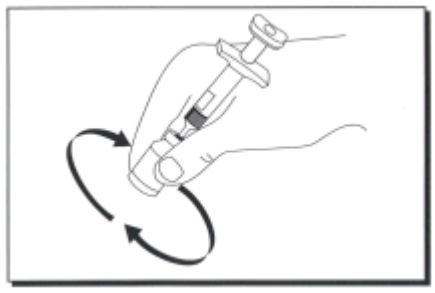
- Empuje el émbolo **MUY LENTAMENTE** hasta que todo el agua para preparaciones entre en el vial. Esto ayudará a reducir la formación de espuma (muchas burbujas) (ver Figura 5).

Figura 5



- Deje la jeringa en su lugar. Mueva lentamente el vial en círculos durante unos minutos, para disolver el polvo (ver Figura 6). **NO** agite el vial. Espere hasta que todo el polvo se haya disuelto (habitualmente menos de 10 minutos). La disolución deberá ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Es normal que queden restos de espuma blanca en el vial. **NO** utilice Enbrel si no se ha disuelto todo el polvo del vial en 10 minutos. Comience de nuevo con un nuevo vial de Enbrel, agua para inyección, jeringa, aguja y toallitas.

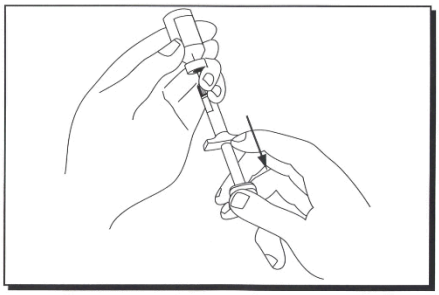
Figura 6



**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**

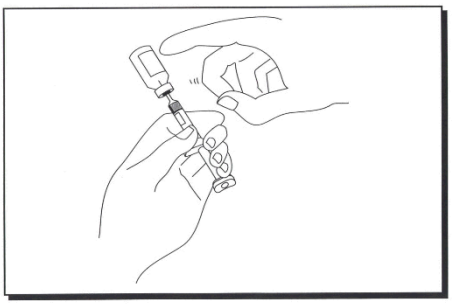
- Con la aguja aún insertada en el vial, sujete el vial invertido al nivel de los ojos. Tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer el líquido en la jeringa (ver Figura 7). A medida que el nivel de líquido disminuye en el vial, será necesario extraer la aguja parcialmente para mantener la punta dentro del líquido. Para pacientes adultos, extraiga el volumen total. Para niños, extraiga únicamente la porción de líquido que el médico del niño le ha indicado.

Figura 7



- Con la aguja aún insertada en el vial, comprobar la existencia de burbujas de aire en la jeringa. Golpee suavemente la jeringa para hacer que las burbujas bajen a la parte superior de la jeringa, cerca de la aguja (ver Figura 8). Presione lentamente el émbolo para empujar las burbujas hacia fuera de la jeringa. Cuando haga esto, si accidentalmente introduce de nuevo parte del líquido en el vial, tire lentamente del émbolo para extraerlo de nuevo hacia la jeringa.

Figura 8



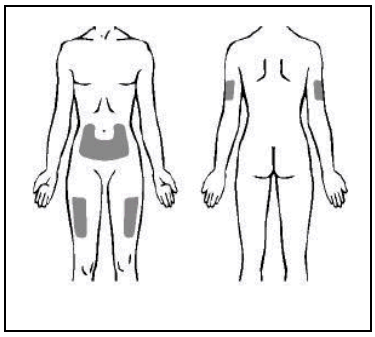
- Deslice la jeringa completamente fuera del vial. De nuevo, no debe tocar la aguja y evite que toque ninguna superficie.

*(Nota: Después de haber completado estos pasos puede quedar una pequeña cantidad de líquido en el vial. Esto es normal.)*

**f. Elegir un lugar de inyección**

Los tres lugares recomendados para la inyección de Enbrel incluyen: (1) la parte central delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto el área de 5 cm que rodea al ombligo; y (3) la parte exterior superior de los brazos (ver Figura 9).Si usted se autoinyecta, no debería hacerlo en la parte exterior superior de los brazos

Figura 9

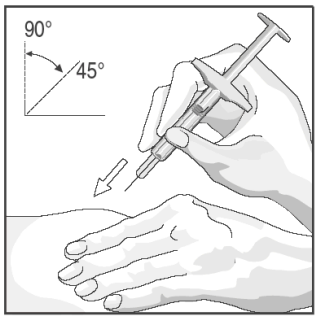


- Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de inyección previo. **No** se inyecte en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evitar las áreas con cicatrices o estrías (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas).
- Si usted o el niño tienen psoriasis, debería intentar no inyectarse directamente en ninguna zona de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa (“lesiones psoriásicas de la piel”).

**g. Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**

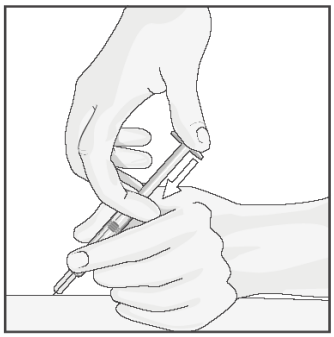
- Limpie el lugar de inyección en el que va a inyectarse Enbrel con una toallita de algodón impregnada en alcohol, mediante un movimiento circular. **NO** vuelva a tocar esta área hasta que se haya administrado la inyección.
- Cuando el área de piel limpiada previamente se haya secado, pellízquela y sujétela firmemente con una mano. Con la otra mano, sujete la jeringa como un lápiz (ver Figura 10).
- Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final, penetrando la piel con un ángulo entre 45º y 90º (ver Figura 10). Con la práctica, encontrará el ángulo que es más cómodo para usted o el niño. Tenga cuidado para no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lentamente, o con gran fuerza.

Figura 10




- Cuando la aguja esté completamente insertada dentro de la piel, suelte la piel que usted está sujetando. Con la mano libre, sujete la aguja cerca de su base para estabilizarla. Después, empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y mantenida. (ver Figura 11).

Figura 11



- Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel; tenga cuidado de mantener la jeringa en el mismo ángulo que estaba cuando se insertó.

- Presione con un algodón sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Podría producirse un ligero sangrado. **NO** friccione el lugar de inyección. Si quiere puede ponerse una tirita o vendaje.

**h. Eliminación de los materiales**

- La jeringa y la aguja **NUNCA** deben reutilizarse. No volver a tapar **nunca** la aguja. Elimínelo siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico.

**Si tiene alguna pregunta consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que estén familiarizados con el uso de Enbrel.**

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.

- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.

- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si usted o el niño que está a su cuidado son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas**: Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Látex:** El capuchón de la jeringa está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si la jeringa va a ser manipulada por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría tener interés en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen historial de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han

tenido tuberculosis, o han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. El médico le indicará como actuar para preparar y medir la dosis adecuada.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

El polvo deberá disolverse antes de su uso. **En la sección 7, "Instrucciones de uso", se incluyen instrucciones detalladas para la preparación e inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usted usa más Enbrel, del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, deberá inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Antes de preparar la solución de Enbrel, Enbrel se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Después de preparar la solución de Enbrel, se recomienda el uso inmediato. Sin embargo, la solución puede utilizarse durante las 6 horas siguientes a la reconstitución cuando se almacena a temperaturas no superiores a 25 ºC.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente o contiene partículas. La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas.

Deseche apropiadamente toda aquella solución de Enbrel que no haya sido inyectada antes de 6 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada vial de Enbrel 25 mg contiene 25 mg de etanercept.

Los demás componentes son:
Polvo: Manitol (E421), sacarosa y trometamol
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel 25 mg se presenta como un polvo blanco y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable). Cada envase contiene 4, 8 o 24 viales de dosis única, 4, 8 o 24 jeringas precargadas con agua para preparaciones inyectables, 4, 8 o 24 agujas, 4, 8 o 24 adaptadores del vial y 8, 16 o 48 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

**a. Introducción**
**b. Prepararse para una inyección**
**c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección**
**d. Añadir el disolvente**
**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**
**f. Colocar la aguja en la jeringa**
**g. Elegir un lugar de inyección**
**h. Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**
**i. Eliminación de los materiales**

### a. Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección o de administración de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar la inyección y administrar la inyección.

Esta inyección no debe mezclarse con otro medicamento.

**b. Prepararse para una inyección**

- Lávese muy bien las manos.
- Seleccione una buena luz y una superficie plana de trabajo.
- La bandeja deberá contener los elementos listados a continuación. (Si no es así, no la utilice y consulte con su farmacéutico). Utilice solamente los elementos citados. **NO** utilice ninguna otra jeringa.

  *1 Vial de Enbrel*
  *1 Jeringa precargada conteniendo disolvente transparente incoloro (agua para preparaciones inyectables)*
  *1 Aguja*
  *1 Adaptador del vial*
  *2 Toallitas de algodón con alcohol*
- Examine la fecha de caducidad en las etiquetas del vial y la jeringa. No deben utilizarse después del mes y año que figuran en ellas.

**c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección**

- Saque el contenido de la bandeja.
- Quite la cápsula de plástico del vial de Enbrel (ver Figura 1). **NO** quite el tapón gris o la cápsula de aluminio que rodea la parte superior del vial.

Figura 1

- Utilice una nueva toallita con alcohol para limpiar el tapón del vial de Enbrel. Después de limpiarlo, no toque el tapón con las manos ni permita que toque ninguna superficie.
- Coloque el vial en posición vertical y hacia arriba sobre una superficie limpia y plana.
- Retire el papel que cubre el envase del adaptador del vial.
- Manteniéndolo aún en el envase de plástico, coloque el adaptador del vial sobre la parte superior del vial de Enbrel, de forma que el punzón del adaptador se encuentre centrado dentro del círculo que aparece en la parte superior del tapón del vial (Figura 2).
- Mantenga el vial firmemente con una mano sobre la superficie plana. Con la otra mano, empuje firmemente el envase del adaptador **EN LÍNEA RECTA** hasta que perciba que el punzón del adaptador penetra el tapón del vial y **HASTA QUE PERCIBA Y OIGA QUE EL BORDE DEL ADAPTADOR SE ENGANCHA EN SU SITIO** (ver Figura 3). **NO** empuje el adaptador formando un ángulo (ver Figura 4). Es importante que el punzón del adaptador del vial penetre completamente en el tapón del vial.

Figura 2

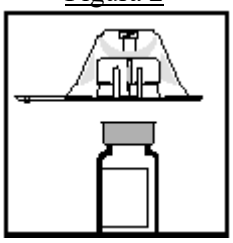
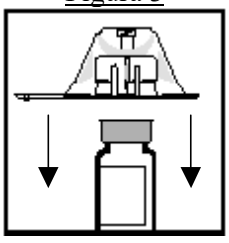
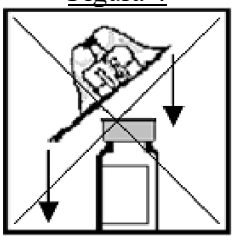


Figura 3



**CORRECTO**

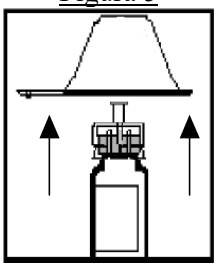
Figura 4



**INCORRECTO**

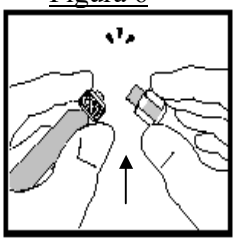
- Mientras mantiene el vial en una mano, retire el envase de plástico del adaptador del vial (ver Figura 5).

Figura 5



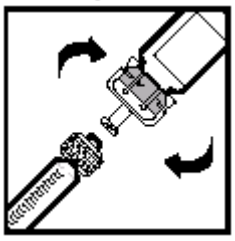
- Retire la cubierta protectora del extremo de la jeringa rompiendo la cápsula blanca a lo largo de la perforación. Esto se realiza sosteniendo el anillo de la cápsula blanca mientras que se coge el extremo de la cápsula blanca con la otra mano y se dobla arriba y abajo hasta que se rompa (ver Figura 6). **NO retire el anillo blanco que permanece unido a la jeringa.**

Figura 6



- No utilice la jeringa si esta perforación ya está rota. Comience de nuevo con otra bandeja de dosis.
- Sosteniendo el cuerpo de vidrio de la jeringa (no el anillo blanco) en una mano y el adaptador del vial (no el vial) en la otra mano, conecte la jeringa al adaptador del vial insertando el extremo en la abertura y girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente asegurado (ver Figura 7).

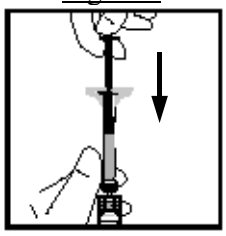
Figura 7



**d. Añadir el disolvente**

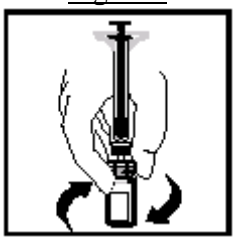
- Mientras se mantiene el vial en posición vertical sobre una superficie plana, empuje el émbolo MUY LENTAMENTE hasta que todo el disolvente entre en el vial. Esto ayudará a reducir la formación de espuma (muchas burbujas) (ver Figura 8).
- Una vez que se ha añadido el disolvente a Enbrel, puede que el émbolo se mueva por sí mismo. Esto se debe a la presión de aire y no es motivo de preocupación.

Figura 8



- Con la jeringa aún insertada, mueva lentamente el vial en círculos durante unos minutos, para disolver el polvo (ver Figura 9). **NO** agite el vial. Espere hasta que todo el polvo se haya disuelto (habitualmente menos de 10 minutos). La disolución deberá ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Es normal que queden restos de espuma blanca en el vial. **NO** utilice Enbrel si no se ha disuelto todo el polvo del vial en 10 minutos. Comience de nuevo con otra bandeja de dosis.

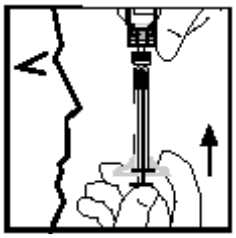
Figura 9



**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**

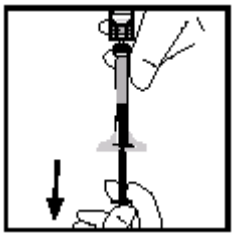
- Con la jeringa aún insertada en el vial y en su adaptador, sujete el vial invertido al nivel de los ojos. Empuje el émbolo completamente hacia el interior de la jeringa (ver Figura 10).

Figura 10



- Entonces, tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer el líquido en la jeringa (ver Figura 11). Para pacientes adultos, extraiga el volumen total. Para niños, extraiga únicamente la porción de líquido que el médico del niño le ha indicado. Después de haber extraído Enbrel del vial, puede encontrar algo de aire en la jeringa. No se preocupe, ya que el aire se eliminará en una última etapa.

Figura 11



- Sujete el vial en posición invertida y separe la jeringa del adaptador del vial girándola en sentido contrario a las agujas del reloj (ver Figura 12).

Figura 12

- Colocar la jeringa llena sobre una superficie limpia y plana. Asegurarse de que el extremo no toque nada. Tener cuidado de no apretar el émbolo hacia abajo.

*(Nota: Después de haber completado estos pasos puede quedar una pequeña cantidad de líquido en el vial. Esto es normal.)*

**f. Colocar la aguja en la jeringa**

- La aguja se incluye en un envase de plástico para mantenerla estéril.
- Para abrir el envase de plástico, mantener la parte más corta y ancha en una mano. Colocar la otra mano sobre la parte más larga del envase.
- Para romper el precinto, doblar el extremo mayor arriba y abajo hasta que se rompa (ver Figura 13).

Figura 13

- Una vez roto el precinto, retirar la parte corta y ancha del envase de plástico.
- La aguja permanecerá en la parte más larga del envase.
- Mientras se mantiene la aguja y el envase en una mano, coger la jeringa e insertar su extremo en la abertura de la aguja.
- Insertar la jeringa en la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente asegurada (ver Figura 14).

Figura 14

- Quite el capuchón de la aguja de la jeringa tirando firmemente teniendo cuidado de no tocar la aguja y evitando que la aguja toque ninguna superficie (ver Figura 15). Tenga cuidado de no doblar ni torcer el capuchón mientras lo quita para evitar dañar la aguja.

Figura 15

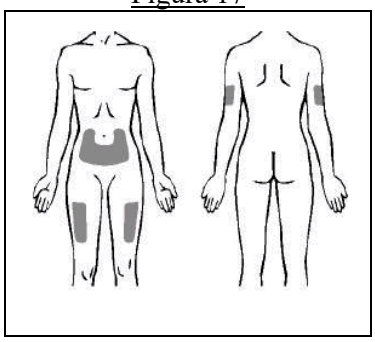
- Mientras se mantiene la jeringa en posición vertical, eliminar las burbujas empujando lentamente el émbolo hasta extraer el aire (ver Figura 16).

Figura 16

**g. Elegir el lugar de inyección**

- Los tres lugares recomendados para la inyección de Enbrel incluyen: (1) la parte central delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto el área de 5 cm que rodea al ombligo; y (3) la parte exterior superior de los brazos (ver Figura 17). Si usted se autoinyecta, no debería hacerlo en la parte exterior superior de los brazos.

Figura 17



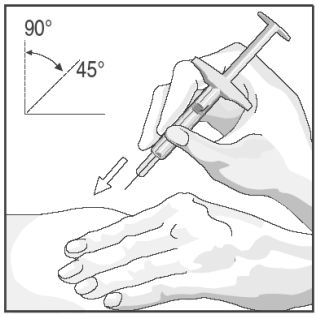
- Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de inyección previo. **No** se inyecte en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evitar las áreas con cicatrices o estrías (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas).
- Si usted o el niño tienen psoriasis, deberían intentar no inyectarse directamente en ninguna zona de la piel abultada, gruesa, roja o escamosa ("lesiones psoriásicas de la piel").

**h. Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**

- Limpie el lugar de inyección en el que va a inyectarse Enbrel con una toallita de algodón impregnada en alcohol, mediante un movimiento circular. **NO** vuelva a tocar esta área hasta que se haya administrado la inyección.
- Cuando el área de piel limpiada previamente se haya secado, pellízquela y sujétela firmemente con una mano. Con la otra mano, sujete la jeringa como un lápiz.
- Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final, penetrando la piel con un ángulo entre 45º y 90º (ver Figura 18). Con la práctica, encontrará el ángulo que es más cómodo

para usted o el niño. Tenga cuidado para no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lentamente, o con gran fuerza.

Figura 18




- Cuando la aguja esté completamente insertada dentro de la piel, suelte la piel que usted está sujetando. Con la mano libre, sujete la aguja cerca de su base para estabilizarla. Después, empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y mantenida (ver Figura 19).

Figura 19

- Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel; tenga cuidado de mantener la jeringa en el mismo ángulo que estaba cuando se insertó.
- Presione con un algodón sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Podría producirse un ligero sangrado. **NO** friccione el lugar de inyección. Si quiere puede ponerse una tirita o vendaje.

**i. Eliminación de los materiales**

- La jeringa y las agujas **NUNCA** deben reutilizarse. Elimínelas siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico.

**Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que estén familiarizados con el uso de Enbrel.**

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada**
**Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si usted o el niño que está a su cuidado son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría tener interés en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen historial de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de dejar el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre

moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Látex:** El capuchón de la aguja está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Enbrel contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

La jeringa precargada está disponible en dosis de 25 mg y 50 mg.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

**En la sección 7, "Instrucciones de uso", se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usted usa más Enbrel, del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, deberá inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la jeringa precargada después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la jeringa de la nevera, **espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel alcance la temperatura ambiente**. No la caliente de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Enbrel se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Observe la solución en la jeringa. Debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada jeringa precargada de Enbrel 25 mg contiene 0,5 ml de solución con 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada jeringa precargada de Enbrel 50 mg contiene 1,0 ml de solución con 50 mg de etanercept.

Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
Enbrel se presenta como una jeringa precargada que contiene una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido para inyección (solución inyectable). Cada envase contiene 4, 8, 12 o 24 jeringas precargadas, y 4, 8, 12 o 24 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
Enbrel se presenta como una jeringa precargada que contiene una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido para inyección (solución inyectable). Cada envase contiene 2, 4 o 12 jeringas precargadas, y 2, 4 o 12 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

**Introducción**

**Paso 1: Prepararse para una inyección**
**Paso 2: Elegir un lugar de inyección**
**Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel**
**Paso 4: Eliminación de los materiales**

**Introducción**

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección o de administración de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar la inyección y administrar la inyección.

La disolución de Enbrel no debe mezclarse con otro medicamento antes de su uso.

**Paso 1: Prepararse para una inyección**

1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.

2. Saque el envase de Enbrel, que contiene las jeringas precargadas, de la nevera y colóquelo en una superficie plana. Empezando por una de las esquinas superiores, retire la cubierta de papel de la parte superior y de los lados de la bandeja. Retire una jeringa precargada y una toallita con alcohol y colóquelas en la superficie de trabajo. No agite la jeringa precargada de Enbrel. Vuelva a doblar la cubierta de papel sobre la bandeja y vuelva a colocar en la nevera el estuche que contiene las jeringas precargadas restantes. Por favor, lea el apartado 5, en el que se incluyen las instrucciones para la conservación de Enbrel. Si tiene alguna duda sobre la conservación, póngase en contacto con su médico, enfermero(a) o farmacéutico para una información más detallada.

3. **Usted debe esperar entre 15 y 30 minutos hasta que la solución de Enbrel en la jeringa alcance la temperatura ambiente. NO** retire el capuchón de la aguja hasta que la jeringa no alcance la temperatura ambiente. Esperar hasta que la disolución alcance la temperatura ambiente puede hacer que la inyección sea más cómoda para usted. No caliente Enbrel de ninguna otra manera (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).

4. Reúna los componentes adicionales que necesitará para administrar la inyección. Esto incluye la toallita con alcohol del estuche y un algodón o una gasa.

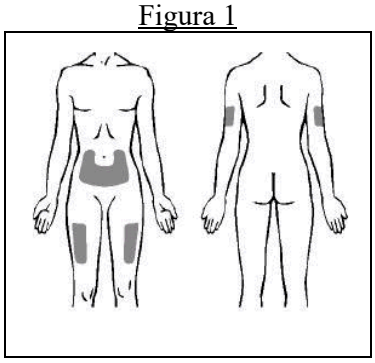
5. Lávese las manos con jabón y agua caliente.

6. Observe la solución en la jeringa. Debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

**Paso 2: Elegir un lugar de inyección**

1. Los tres lugares que se recomiendan para la inyección de Enbrel, utilizando una jeringa precargada, son los siguientes: (1) parte delantera de los muslos, (2) estómago, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo y (3) parte exterior superior del brazo (ver Figura 1). Si usted se autoinyecta, no debería hacerlo en la parte exterior superior de los brazos.

Figura 1



2. Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de inyección previo. **No** administre la inyección en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas).

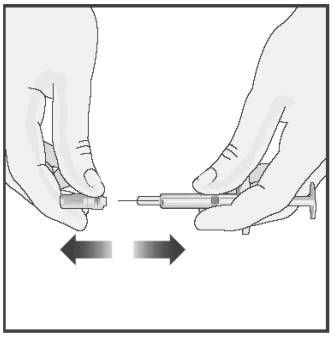
3. Si usted o el niño presentan psoriasis, debe intentar no inyectarlo directamente en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa (lesiones psoriásicas de la piel).

**Paso 3: Inyectar la solución de Enbrel**

1. Limpie el lugar de inyección con la toallita de algodón impregnada en alcohol, mediante un movimiento circular. **NO** vuelva a tocar esta área hasta que se haya administrado la inyección.
2. Tome la jeringa precargada de la superficie plana de trabajo. Retire el capuchón de la aguja tirando firmemente en línea recta (ver Figura 2). **Tenga cuidado de no curvar o girar el capuchón mientras lo retira para evitar daños en la aguja**.

   Al retirar el capuchón de la aguja, podría haber una gota de líquido en el extremo de la aguja; esto es normal. No toque la aguja y evite que ésta toque alguna superficie. No toque ni sacuda el émbolo. Si lo hace el líquido podría derramarse.

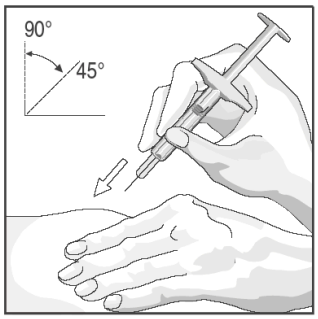
Figura 2



3. Cuando el área de piel limpiada previamente se haya secado, pellízquela y sujétela firmemente con una mano. Con la otra mano, sujete la jeringa como un lápiz.

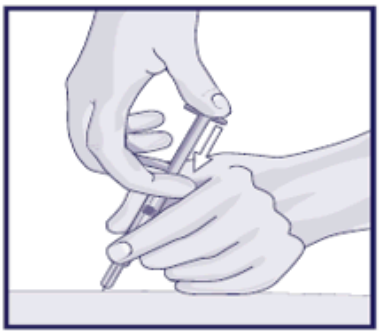
4. Con un movimiento, rápido y corto, empuje la aguja hasta el final, penetrando la piel con un ángulo entre 45º y 90º (ver Figura 3). Con la práctica, encontrará el ángulo que es más cómodo para usted o el niño. Tenga cuidado para no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lentamente o con gran fuerza.

Figura 3




5. Cuando la aguja esté completamente insertada dentro de la piel, suelte la piel que usted está sujetando. Con la mano libre, sujete la aguja cerca de su base para estabilizarla. Después, empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y mantenida (ver Figura 4).

Figura 4



6. Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel; tenga cuidado de mantener la jeringa en el mismo ángulo que estaba cuando se insertó. Puede producirse un ligero sangrado en el lugar de inyección. Usted puede presionar con un algodón o con una gasa sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. No friccione el lugar de inyección. Si fuera necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.

**Paso 4: Eliminación de los materiales**

- La jeringa precargada se utiliza exclusivamente para una única administración. La jeringa y la aguja **NUNCA** deben reutilizarse. **NUNCA** cubra de nuevo una aguja. Elimine la aguja y la jeringa siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico.

**Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que estén familiarizados con el uso de Enbrel.**

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.

- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.

- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si usted o el niño a su cargo son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen historial de infecciones recurrentes o si padece diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre

moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Látex:** El capuchón de la aguja de la pluma MYCLIC está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Enbrel contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

Su médico le ha prescrito una dosis de 25 mg de Enbrel. Además, se encuentra disponible una presentación de 50 mg de Enbrel, para la administración de dosis de 50 mg.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

<u>Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante</u>

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

<u>Psoriasis en placas</u>

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

**En la sección 7, "Instrucciones de uso", se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usa más Enbrel del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la pluma precargada MYCLIC después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.
Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la pluma precargada de la nevera, **espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en la pluma alcance la temperatura ambiente.** No la caliente de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Enbrel se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Inspeccione la solución en la pluma mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes de las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para asistencia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada pluma precargada MYCLIC de Enbrel contiene 25 mg de etanercept.

Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada (MYCLIC) (solución inyectable). La pluma MYCLIC contiene una solución inyectable transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido. Cada envase contiene 4, 8 o 24 plumas y 4, 8 o 24 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+ 351) 21 423 55 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

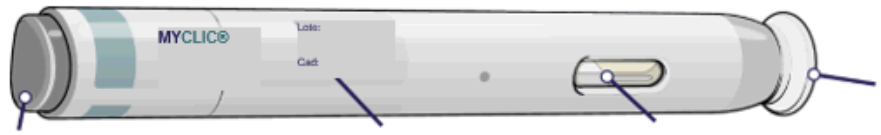
**Enbrel 25 mg solución inyectable en pluma precargada**
(etanercept)
Solo para inyección subcutánea

**Introducción**

- Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar la pluma MYCLIC para inyectar Enbrel.
- Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso.
- Su profesional sanitario le indicará cómo inyectarse Enbrel. No intente administrarse una inyección hasta que esté seguro de que entiende cómo utilizar correctamente la pluma MYCLIC.
- Si tiene dudas sobre cómo inyectarse, pida ayuda a su profesional sanitario.

**Pluma precargada MYCLIC**

**Antes de la inyección**

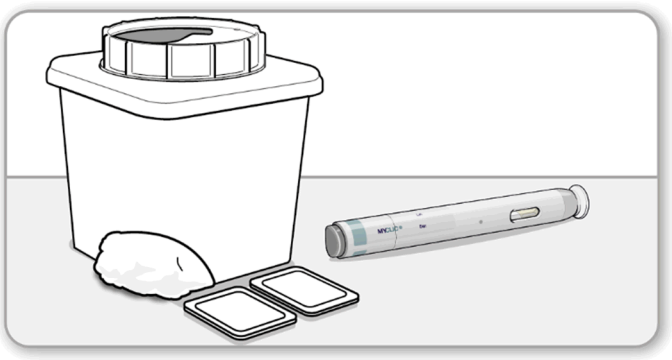



Botón gris de activación | Fecha de caducidad | Ventana transparente de inspección | Tapa blanca de la aguja

**Después de la inyección**

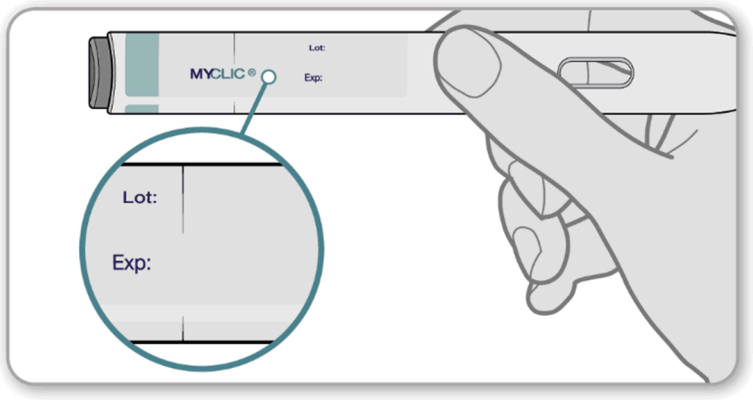
Ventana de inspección llena | Extremo abierto – protector de seguridad

**Paso 1 Prepararse para una inyección de Enbrel**



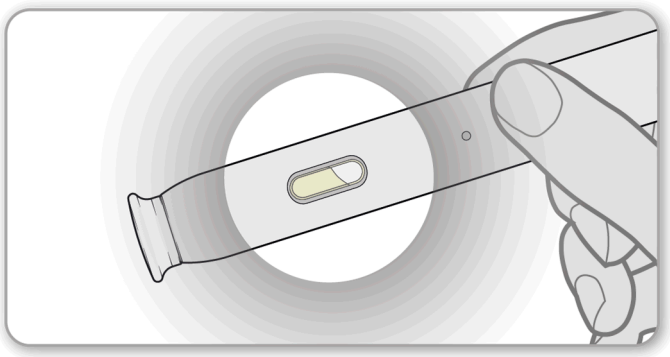
- **Reúna** los siguientes materiales para cada inyección en una superficie plana, limpia y bien iluminada:
  - o Una pluma precargada MYCLIC.
  - o Una toallita impregnada en alcohol.
  - o Un recipiente adecuado para objetos cortopunzantes (no incluido).
  - o Torundas de algodón o gasas limpias (no incluidas).
- **No** agite la pluma.
- **No** retire la tapa blanca hasta que se le indique.
- Para una inyección más cómoda, deje la pluma a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos con la tapa blanca puesta.
- **No** caliente la pluma de ninguna otra forma.

**Paso 2 Compruebe la caducidad y la dosis en la etiqueta**



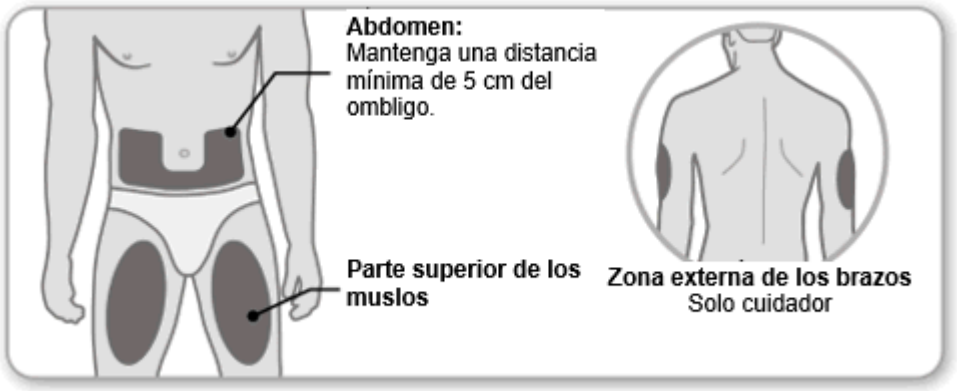

- **Compruebe** la fecha de caducidad (mes/año) en la etiqueta de la pluma.
- **Asegúrese** de que en la etiqueta de la pluma aparece la dosis correcta.
- Si la fecha de caducidad ha pasado o no es la dosis prescrita, **no** utilice la pluma y póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude.

**Paso 3 Inspeccione el medicamento**



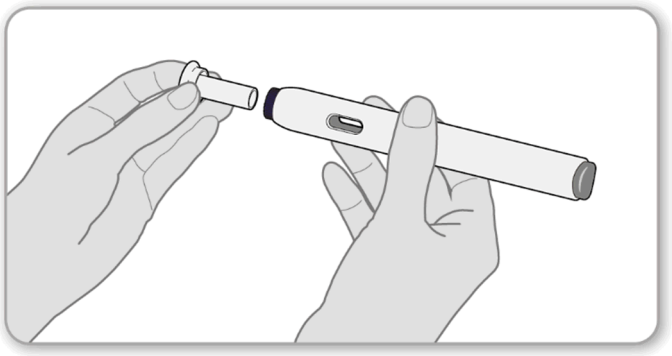
- **Inspeccione** el medicamento en la pluma mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel.
- **No** utilice el medicamento si presenta cambios de color, está turbio o si presenta partículas distintas a las descritas anteriormente. Si le preocupa el aspecto del medicamento, póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude.
- **Nota:** es posible que vea una burbuja de aire en la ventana. Esto es normal.

**Paso 4 Elija y limpie el lugar de inyección**



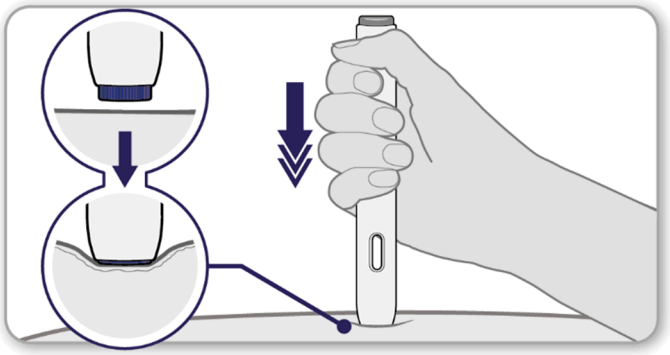

- **Elija** un lugar de inyección en el centro de la parte superior de los muslos o en la zona del estómago, a 5 cm del ombligo. La zona externa de la parte superior de los brazos también puede ser utilizada por un cuidador.
- **Cada** inyección debe administrarse a una distancia mínima de 3 cm del lugar de la última inyección. **No** administre la inyección en áreas de piel sensibles, contusionadas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. Si padece psoriasis, **no** administre la inyección directamente en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa.
- **Limpie** el lugar de la inyección con agua y jabón o, si lo prefiere, con una toallita impregnada en alcohol.
- **Deje** que se seque. **No** toque, abanique ni sople en el lugar de inyección limpio.

**Paso 5 Retire la tapa de la aguja**



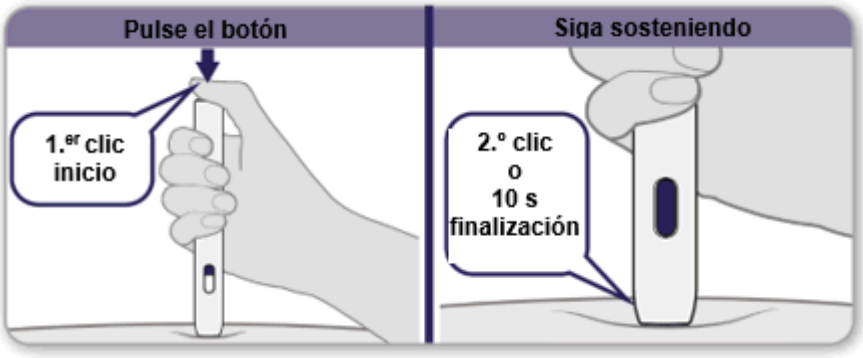
- **Retire** la tapa blanca de la aguja tirando de ella en línea recta. **No** doble la tapa al retirarla.
- **No** vuelva a colocar la tapa una vez retirada.
- Una vez retirada la tapa, verá un protector de seguridad violeta que sobresale ligeramente del extremo de la pluma. **No** empuje el protector de seguridad del extremo con los dedos o los pulgares.
- **No** utilice la pluma si se cae con la tapa de la aguja quitada.
  **Nota:** es posible que note una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal.

**Paso 6 Presione la pluma firmemente contra la piel**



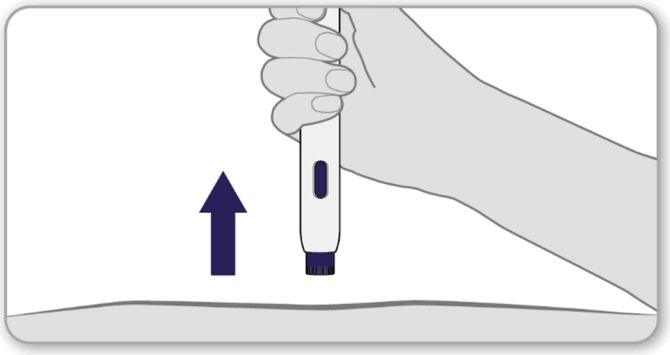
- **Empuje** el extremo abierto de la pluma firmemente contra la piel a 90 grados, de modo que el protector de seguridad violeta de la aguja quede completamente dentro de la pluma.
  **Nota:** solo podrá pulsar el botón gris cuando el protector de la aguja esté completamente introducido en la pluma.
  Pellizcar o estirar la piel antes de la inyección puede hacer que el lugar de inyección esté más firme, facilitando así la pulsación del botón de inyección.

**Paso 7 Inicie la inyección**



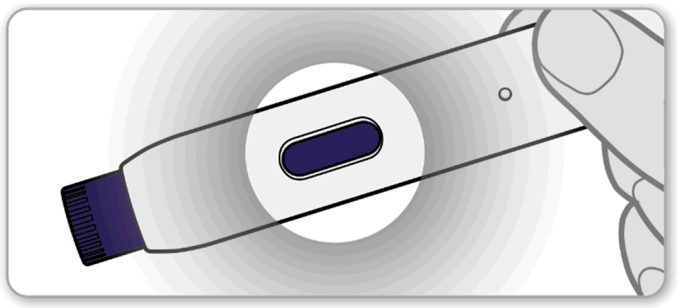

- **Pulse** el botón gris hasta el fondo y oirá un **"clic"**. El clic significa el inicio de la inyección.
- **Siga sosteniendo** la pluma firmemente contra la piel hasta que oiga un **segundo "clic"**, o hasta 10 segundos después del primer clic (lo que ocurra primero).
  **Nota:** si no puede iniciar la inyección como se ha descrito, presione la pluma con más firmeza contra la piel y, a continuación, vuelva a pulsar el botón gris.

**Paso 8 Separe la pluma de la piel**



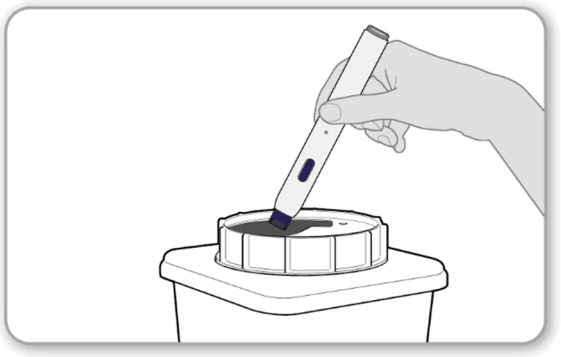
- **Retire** la pluma de la piel levantándola directamente del lugar de inyección.
- El protector de seguridad violeta de la aguja se extenderá automáticamente para cubrir la aguja.

**Paso 9 Compruebe la ventana de inspección**



- **Compruebe** la ventana de inspección de la pluma. Debe estar completamente violeta.
- Si la ventanilla no está violeta, es posible que no haya recibido una dosis completa. Póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude. **No** intente utilizar la pluma de nuevo. **No** intente utilizar otra pluma.
- Si observa una mancha de sangre en el lugar de la inyección, presione la torunda de algodón o la gasa sobre el lugar de la inyección durante 10 segundos. **No** frote el lugar de la inyección. **Nota:** el botón de inyección puede permanecer presionado. Esto es normal.

**Paso 10 Eliminación**



- **Deseche** la pluma usada siguiendo las instrucciones de su profesional sanitario. **No** intente volver a tapar la pluma.
- **No** presione el extremo del protector de seguridad de la aguja. Si tiene alguna duda, consulte a su profesional sanitario.

—Fin de las instrucciones de uso—

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.

- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.

- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si usted o el niño a su cargo son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen historial de infecciones recurrentes o si padece diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre

moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Látex:** El capuchón de la aguja de la pluma MYCLIC está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Enbrel contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

Su médico le ha prescrito una dosis de 50 mg de Enbrel. Además, se encuentra disponible una presentación de 25 mg de Enbrel, para la administración de dosis de 25 mg.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

<u>Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante</u>

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

<u>Psoriasis en placas</u>

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

**En la sección 7, "Intrucciones de uso", se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usa más Enbrel del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la pluma precargada MYCLIC después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.
Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la pluma precargada de la nevera, **espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en la pluma alcance la temperatura ambiente.** No la caliente de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Enbrel se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Inspeccione la solución en la pluma mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes de las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para asistencia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada pluma precargada MYCLIC de Enbrel contiene 50 mg de etanercept.

Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada (MYCLIC) (solución inyectable). La pluma MYCLIC contiene una solución inyectable transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido. Cada envase contiene 2, 4 o 12 plumas y 2, 4 o 12 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

**Enbrel 50 mg solución inyectable en pluma precargada**
(etanercept)
Solo para inyección subcutánea

**Introducción**

- Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar la pluma MYCLIC para inyectar Enbrel.
- Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso.
- Su profesional sanitario le indicará cómo inyectarse Enbrel. No intente administrarse una inyección hasta que esté seguro de que entiende cómo utilizar correctamente la pluma MYCLIC.
- Si tiene dudas sobre cómo inyectarse, pida ayuda a su profesional sanitario.

**Pluma precargada MYCLIC**

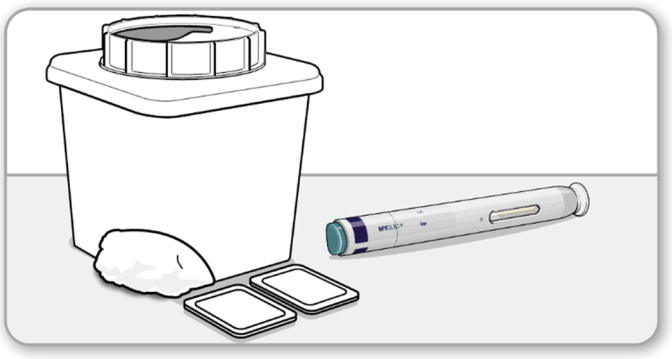
**Antes de la inyección**

Botón gris de activación | Fecha de caducidad | Ventana transparente de inspección | Tapa blanca de la aguja

**Después de la inyección**

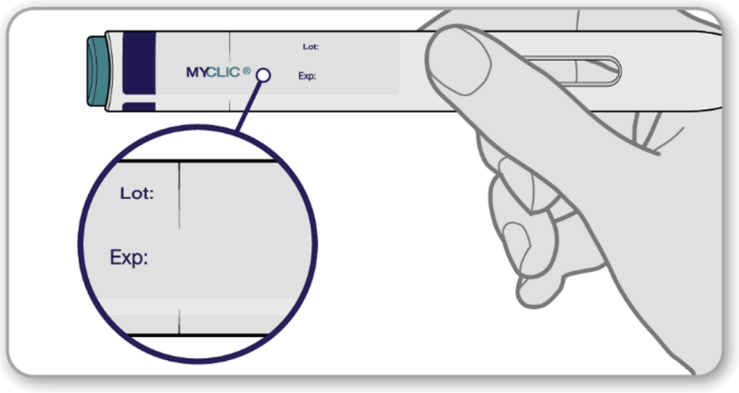
Ventana de inspección llena | Extremo abierto – protector de seguridad

**Paso 1 Prepararse para una inyección de Enbrel**



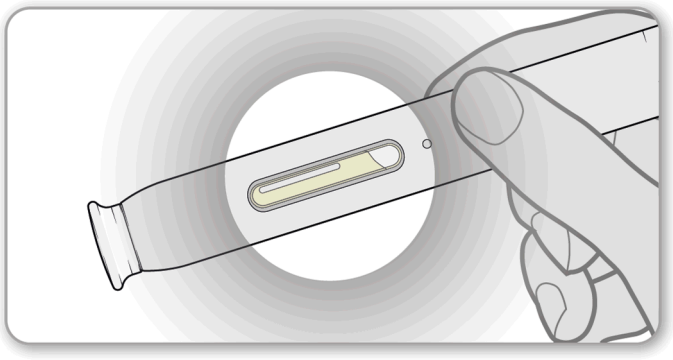
- **Reúna** los siguientes materiales para cada inyección en una superficie plana, limpia y bien iluminada:
  - o Una pluma precargada MYCLIC.
  - o Una toallita impregnada en alcohol.
  - o Un recipiente adecuado para objetos cortopunzantes (no incluido).
  - o Torundas de algodón o gasas limpias (no incluidas).
- **No** agite la pluma.
- **No** retire la tapa blanca hasta que se le indique.
- Para una inyección más cómoda, deje la pluma a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos con la tapa blanca puesta.
- **No** caliente la pluma de ninguna otra forma.

**Paso 2 Compruebe la caducidad y la dosis en la etiqueta**



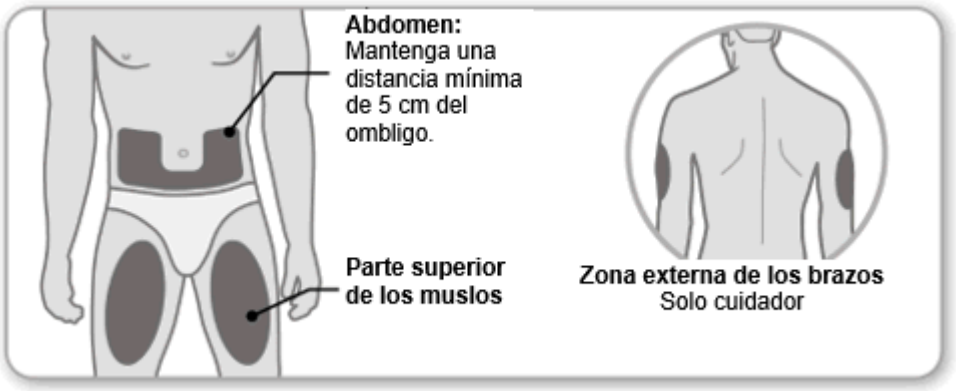

- **Compruebe** la fecha de caducidad (mes/año) en la etiqueta de la pluma.
- **Asegúrese** de que en la etiqueta de la pluma aparece la dosis correcta.
- Si la fecha de caducidad ha pasado o no es la dosis prescrita, **no** utilice la pluma y póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude.

**Paso 3 Inspeccione el medicamento**



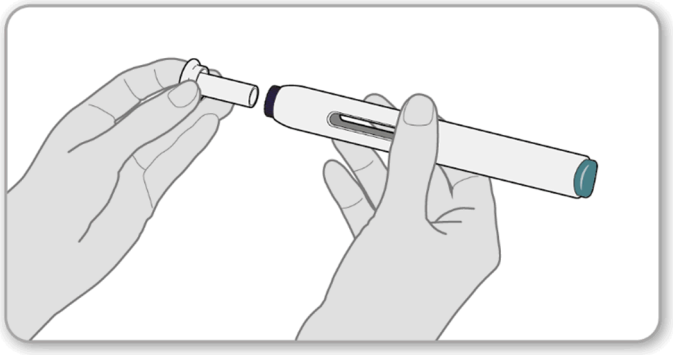
- **Inspeccione** el medicamento en la pluma mirando a través de la ventana de inspección transparente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel.
- **No** utilice el medicamento si presenta cambios de color, está turbio o si presenta partículas distintas a las descritas anteriormente. Si le preocupa el aspecto del medicamento, póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude.
- **Nota:** es posible que vea una burbuja de aire en la ventana. Esto es normal.

**Paso 4 Elija y limpie el lugar de inyección**



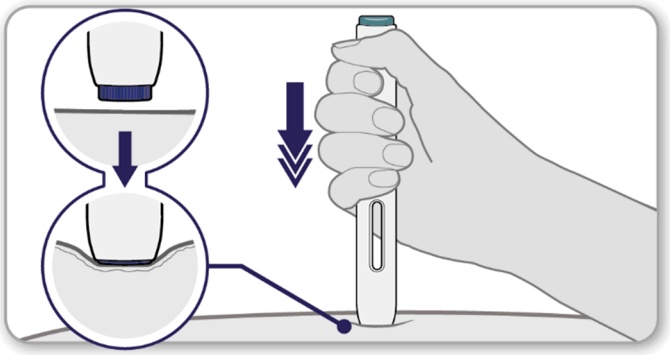

- **Elija** un lugar de inyección en el centro de la parte superior de los muslos o en la zona del estómago, a 5 cm del ombligo. La zona externa de la parte superior de los brazos también puede ser utilizada por un cuidador.
- **Cada** inyección debe administrarse a una distancia mínima de 3 cm del lugar de la última inyección. **No** administre la inyección en áreas de piel sensibles, contusionadas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. Si padece psoriasis, **no** administre la inyección directamente en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa.
- **Limpie** el lugar de la inyección con agua y jabón o, si lo prefiere, con una toallita impregnada en alcohol.
- **Deje** que se seque. **No** toque, abanique ni sople en el lugar de inyección limpio.

**Paso 5 Retire la tapa de la aguja**



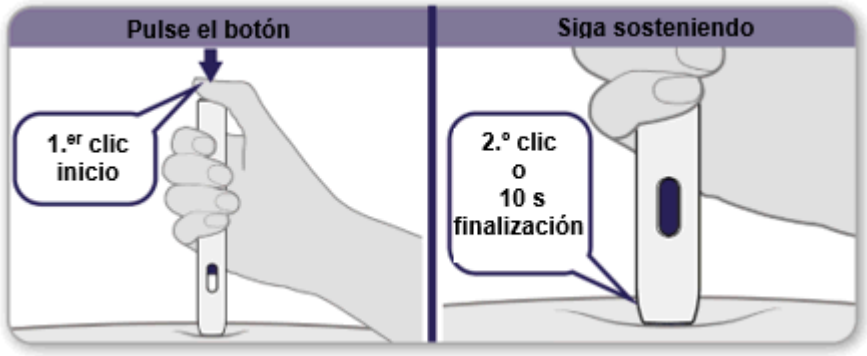
- **Retire** la tapa blanca de la aguja tirando de ella en línea recta. **No** doble la tapa al retirarla.
- **No** vuelva a colocar la tapa una vez retirada.
- Una vez retirada la tapa, verá un protector de seguridad violeta que sobresale ligeramente del extremo de la pluma. **No** empuje el protector de seguridad del extremo con los dedos o los pulgares.
- **No** utilice la pluma si se cae con la tapa de la aguja quitada.
  **Nota:** es posible que note una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal.

**Paso 6 Presione la pluma firmemente contra la piel**



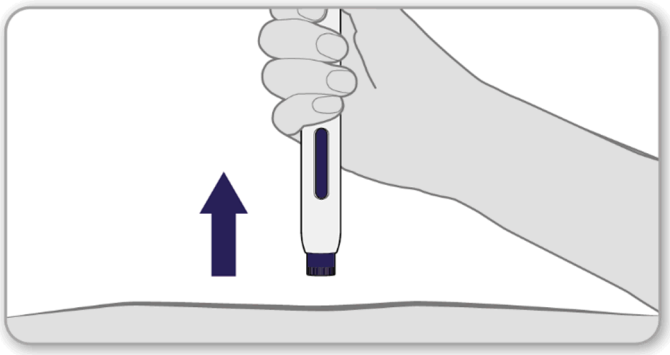
- **Empuje** el extremo abierto de la pluma firmemente contra la piel a 90 grados, de modo que el protector de seguridad violeta de la aguja quede completamente dentro de la pluma.
  **Nota:** solo podrá pulsar el botón gris cuando el protector de la aguja esté completamente introducido en la pluma.
  Pellizcar o estirar la piel antes de la inyección puede hacer que el lugar de inyección esté más firme, facilitando así la pulsación del botón de inyección.

**Paso 7 Inicie la inyección**




- **Pulse** el botón gris hasta el fondo y oirá un **"clic"**. El clic significa el inicio de la inyección.
- **Siga sosteniendo** la pluma firmemente contra la piel hasta que oiga un **segundo "clic"**, o hasta 10 segundos después del primer clic (lo que ocurra primero).
  **Nota:** si no puede iniciar la inyección como se ha descrito, presione la pluma con más firmeza contra la piel y, a continuación, vuelva a pulsar el botón gris.

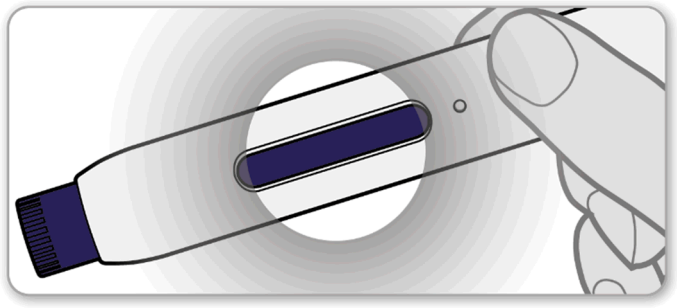
**Paso 8 Separe la pluma de la piel**



- **Retire** la pluma de la piel levantándola directamente del lugar de inyección.

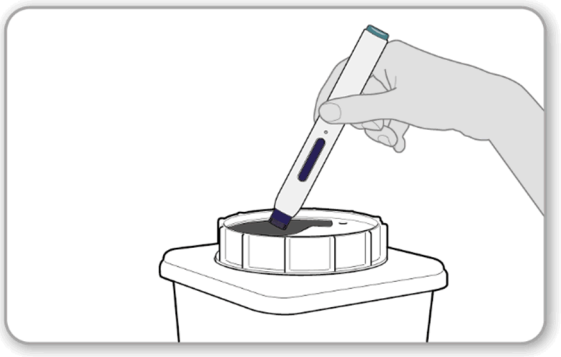
- El protector de seguridad violeta de la aguja se extenderá automáticamente para cubrir la aguja.

**Paso 9 Compruebe la ventana de inspección**



- **Compruebe** la ventana de inspección de la pluma. Debe estar completamente violeta.
- Si la ventanilla no está violeta, es posible que no haya recibido una dosis completa. Póngase en contacto con su profesional sanitario para que le ayude. **No** intente utilizar la pluma de nuevo. **No** intente utilizar otra pluma.
- Si observa una mancha de sangre en el lugar de la inyección, presione la torunda de algodón o la gasa sobre el lugar de la inyección durante 10 segundos. **No** frote el lugar de la inyección. **Nota:** el botón de inyección puede permanecer presionado. Esto es normal.

**Paso 10 Eliminación**



- **Deseche** la pluma usada siguiendo las instrucciones de su profesional sanitario. **No** intente volver a tapar la pluma.
- **No** presione el extremo del protector de seguridad de la aguja. Si tiene alguna duda, consulte a su profesional sanitario.

—Fin de las instrucciones de uso—

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico, además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 7 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel está indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para el niño:
    - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.
    - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- si el niño que está a su cuidado es alérgico a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si el niño experimenta reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si el niño padece o tiene riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre, denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si el niño padece una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si el niño experimenta reacciones alérgicas tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Látex:** El capuchón de la jeringa está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si la jeringa va a ser manipulada por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Infecciones/cirugía:** Si el niño desarrolla una nueva infección o está a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, el médico podría tener interés en controlar el tratamiento del niño con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si el niño tiene historial de infecciones recurrentes o si padece diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si el niño desarrolla síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizando al niño para ver la presencia de infecciones después de que el niño deje el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si el niño ha tenido tuberculosis, o si ha estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.
- **Hepatitis B:** Informe a su médico si el niño tiene o ha tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que el niño comience el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si el niño tiene hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si el niño tiene síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si el niño presenta esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.

- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si el niño tiene un historial de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si el niño tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel al niño.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si el niño desarrolla cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si el niño está expuesto a la varicela mientras utiliza Enbrel. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si el niño que está a su cuidado tiene un historial de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si el niño que está a su cuidado tiene granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si el niño tiene diabetes o está tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si el niño necesita menos medicamento antidiabético mientras toma Enbrel.

**Niños y adolescentes**

**Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte al médico del niño antes de que éste utilice cualquier vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si el niño está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por el médico del niño. El niño no debe usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

## 3. Cómo usar Enbrel

**Uso en niños y adolescentes**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. El médico le indicará cómo actuar para preparar y medir la dosis adecuada.

El vial de 10 mg es para niños a los que se les ha prescrito una dosis igual o inferior a 10 mg. Cada vial es para un solo uso y para un único paciente, debiéndose desechar la solución sobrante que pueda quedar en el vial.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

El polvo deberá disolverse antes de su uso. **En la sección 7, “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación e inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué días de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usted usa más Enbrel del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectándole el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si usted no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la siguiente dosis, no administre al niño una dosis doble (2 dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones en el niño, no administre al niño más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o lleve al niño al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Si el niño presenta alguno de los síntomas anteriores, puede deberse a que él/ella estén sufriendo una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, el niño puede necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones del niño.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de insuficiencia cardiaca o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas del niño o alrededor de los labios del niño.
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.

- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal.
- Signos de **lupus o síndrome tipo lupus** tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
  Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Antes de preparar la solución de Enbrel, se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 ºC, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera). Esta nueva fecha no debe exceder la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Después de preparar la solución de Enbrel, se recomienda el uso inmediato. Sin embargo, la solución puede utilizarse durante 6 horas si se almacena a una temperatura máxima de 25 ºC.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente o contiene partículas. La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada vial de Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico contiene 10 mg de etanercept. Una vez reconstituida, la solución contiene 10 mg/ml de etanercept.

Los demás componentes son:
Polvo: Manitol (E421), sacarosa y trometamol.
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico se presenta como un polvo blanco con disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable). Cada envase contiene 4 viales, 4 jeringas precargadas de agua para preparaciones inyectables, 4 agujas, 4 adaptadores del vial y 8 toallitas con alcohol.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 7. Instrucciones de uso

Esta sección se divide en los siguientes apartados:

**a. Introducción**
**b. Prepararse para la inyección**
**c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección**
**d. Añadir el disolvente**
**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**
**f. Colocar la aguja en la jeringa**
**g. Elegir un lugar de inyección**
**h. Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**
**i. Eliminación de los materiales**

### a. Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. El médico del niño o su enfermero(a) le enseñará la técnica apropiada para la administración de una inyección y la cantidad que debe administrarse al niño. No intente administrar al niño una inyección, hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar y administrar la inyección.

Esta inyección no debe mezclarse en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento. Ver la sección 5 para consultar las instrucciones sobre cómo conservar Enbrel.

### b. Prepararse para la inyección

- Lávese muy bien las manos.
- Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
- La bandeja deberá contener todos los elementos listados a continuación. (Si alguno de los elementos citados no se encontrara en la bandeja, no utilice la bandeja y consulte a su farmacéutico). Utilice solamente los elementos citados. **NO** utilice ninguna otra jeringa.
  *1 Vial de Enbrel*
  *1 Jeringa precargada conteniendo un disolvente transparente e incoloro (agua para preparaciones inyectables)*
  *1 Aguja*
  *1 Adaptador del vial*
  *2 Toallitas con alcohol*
- Examine la fecha de caducidad en las etiquetas del vial y de la jeringa. No deben utilizarse después del mes y año que figuran en ellas.

### c. Preparar la dosis de Enbrel para la inyección

- Saque el contenido de la bandeja.
- Quite la cápsula de plástico del vial de Enbrel (ver Figura 1). **NO** quite el tapón gris o el anillo de aluminio que rodea la parte superior del vial.

Figura 1

- Utilice una nueva toallita con alcohol para limpiar el tapón gris del vial de Enbrel. Después de limpiarlo, no toque el tapón con las manos y evite que éste toque alguna superficie.
- Coloque el vial en posición vertical y hacia arriba sobre una superficie plana y limpia.
- Retire el papel que cubre el envase del adaptador del vial.
- Manteniéndolo aún en el envase de plástico, coloque el adaptador del vial sobre la parte superior del vial de Enbrel, de forma que el punzón del adaptador se encuentre centrado dentro del círculo que aparece en la parte superior del tapón del vial (ver Figura 2).
- Mantenga el vial firmemente con una mano sobre la superficie plana. Con la otra mano, empuje firmemente el envase del adaptador **EN LÍNEA RECTA** hasta que perciba que el punzón del adaptador penetra en el tapón del vial y **HASTA QUE PERCIBA Y OIGA QUE EL BORDE DEL ADAPTADOR SE ENGANCHA EN SU SITIO** (ver Figura 3). **NO** empuje el adaptador formando un ángulo (ver Figura 4). Es importante que el punzón del adaptador del vial penetre completamente en el tapón del vial.

Figura 2

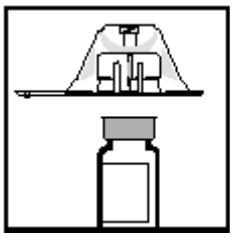
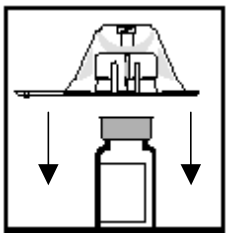
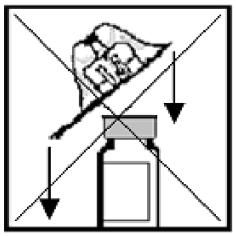


Figura 3



**CORRECTO**

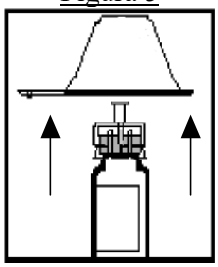
Figura 4



**INCORRECTO**

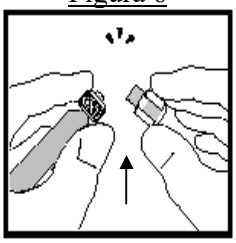
- Mientras mantiene el vial en una mano, retire el envase de plástico del adaptador del vial (ver Figura 5).

Figura 5



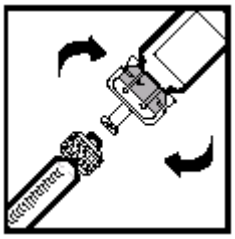
- Retire la cubierta protectora del extremo de la jeringa rompiendo la cápsula blanca a lo largo de la perforación. Esto se realiza sosteniendo el anillo de la cápsula blanca mientras que se coge el extremo de la cápsula blanca con la otra mano y se dobla arriba y abajo hasta que se rompa (ver Figura 6). **NO retire el anillo blanco que permanece unido a la jeringa.**

Figura 6



- No utilice la jeringa si la perforación entre el extremo y el anillo de la cápsula estuviese ya rota. Comience de nuevo con otra bandeja de dosis.
- Sosteniendo el cuerpo de vidrio de la jeringa (no el anillo blanco) en una mano y el adaptador del vial (no el vial) en la otra mano, conecte la jeringa al adaptador del vial insertando el extremo en la abertura y girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente asegurado (ver Figura 7).

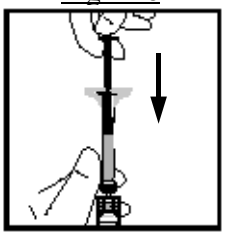
Figura 7



**d. Añadir el disolvente**

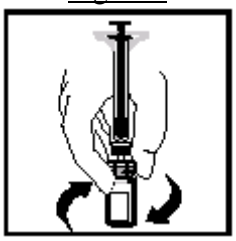
- Mientras se mantiene el vial en posición vertical sobre una superficie plana, empuje el émbolo MUY LENTAMENTE hasta que todo el disolvente entre en el vial. Esto ayudará a reducir la formación de espuma (muchas burbujas) (ver Figura 8).
- Una vez que se ha añadido el disolvente a Enbrel, puede que el émbolo se mueva por sí mismo. Esto se debe a la presión de aire y no es motivo de preocupación.

Figura 8



- Con la jeringa aún insertada, mueva lentamente el vial en círculos unas cuantas veces, para disolver el polvo (ver Figura 9). **NO** agite el vial. Espere hasta que todo el polvo se haya disuelto (habitualmente menos de 10 minutos). La disolución deberá ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas. Es normal que queden restos de espuma blanca en el vial. **NO** utilice Enbrel si no se ha disuelto todo el polvo del vial en 10 minutos. Comience de nuevo con otra bandeja de dosis.

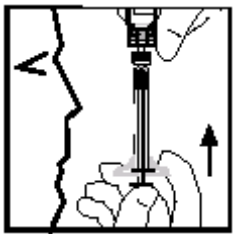
Figura 9



**e. Extraer la solución de Enbrel del vial**

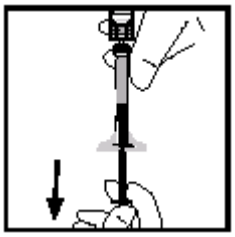
- El médico o su enfermero(a) le habrá indicado la cantidad adecuada de solución que debe extraer del vial. Si su médico no le ha proporcionado estas indicaciones, por favor contacte con él/ella.
- Con la jeringa aún insertada en el vial y en su adaptador, sujete el vial invertido al nivel de los ojos. Empuje el émbolo completamente hacia el interior de la jeringa (ver Figura 10).

Figura 10



- Entonces, tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer el líquido en la jeringa (ver Figura 11). Extraiga únicamente la porción de líquido que el médico del niño le ha indicado. Después de haber extraído Enbrel del vial, puede encontrar algo de aire en la jeringa. No se preocupe, ya que el aire se eliminará en una última etapa.

Figura 11



- Sujete el vial en posición invertida y separe la jeringa del adaptador del vial girándola en sentido contrario a las agujas del reloj (ver Figura 12).

Figura 12

- Colocar la jeringa llena sobre una superficie limpia y plana. Asegurarse de que el extremo no toque nada. Tener cuidado de no apretar el émbolo hacia abajo.

**f. Colocar la aguja en la jeringa**

- La aguja se incluye en un envase de plástico para mantenerla estéril.
- Para abrir el envase de plástico, mantener la parte más corta y ancha en una mano. Colocar la otra mano sobre la parte más larga del envase.
- Para romper el precinto, doblar el extremo mayor arriba y abajo hasta que se rompa (ver Figura 13).

Figura 13

- Una vez roto el precinto, retirar la parte corta y ancha del envase de plástico.
- La aguja permanecerá en la parte más larga del envase.

- Mientras se mantiene la aguja y el envase en una mano, coger la jeringa e insertar su extremo en la abertura de la aguja.
- Insertar la jeringa en la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente asegurada (ver Figura 14).

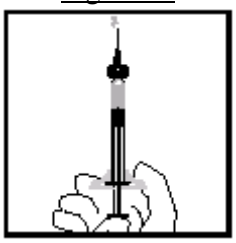
Figura 14

- Quite el capuchón de la aguja de la jeringa tirando firmemente teniendo cuidado de no tocar la aguja y evitando que la aguja toque ninguna superficie (ver Figura 15). Tenga cuidado de no doblar ni torcer el capuchón mientras lo quita para evitar dañar la aguja

Figura 15

- Mientras se mantiene la jeringa en posición vertical, eliminar las burbujas empujando lentamente el émbolo hasta extraer el aire (ver Figura 16).

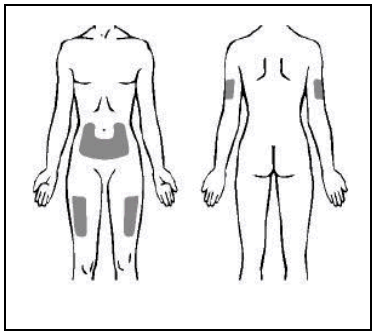
Figura 16



**g. Elegir un lugar de inyección**

- Los tres lugares recomendados para la inyección de Enbrel incluyen: (1) la parte central delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto el área de 5 cm que rodea al ombligo; y (3) la parte exterior superior de los brazos (ver Figura 17). Si el niño se autoinyecta, no debería hacerlo en la parte exterior superior de los brazos.

Figura 17

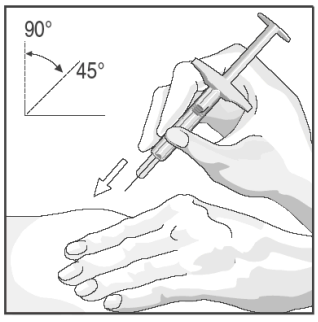


- Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de inyección previo. **No** inyecte en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evite las áreas con cicatrices o estrías. (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas).
- Si el niño tiene psoriasis, intente no inyectar directamente en ninguna zona de la piel abultada, gruesa, roja o escamosa ("lesiones psoriásicas de la piel").

**h**. **Preparar el lugar de inyección e inyectar la solución de Enbrel**

- Limpie el lugar de inyección en el que va a inyectar Enbrel con una nueva toallita impregnada en alcohol, mediante un movimiento circular. **NO** vuelva a tocar este área hasta que se haya administrado la inyección.
- Cuando el área de piel limpiada previamente se haya secado, con una mano, pellízquela y sujétela firmemente. Con la otra mano, sujete la jeringa como un lápiz.
- Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el final, penetrando la piel con un ángulo entre 45º y 90º (ver Figura 18). Con la práctica, encontrará el ángulo que es más cómodo para el niño. Tenga cuidado para no empujar la aguja dentro de la piel demasiado lentamente, o con gran fuerza.

Figura 18




- Cuando la aguja esté completamente insertada dentro de la piel, suelte la piel que usted está sujetando. Con la mano libre, sujete la aguja cerca de su base para estabilizarla. Después empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad **lenta** y mantenida (ver Figura 19).

Figura 19

- Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel; tenga cuidado de mantener la jeringa en el mismo ángulo que estaba cuando se insertó.
- Presione con un algodón sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Podría producirse un ligero sangrado. **NO** friccione el lugar de inyección. Si quiere puede ponerse una tirita o vendaje.

**i. Eliminación de los materiales**

- La jeringa y la aguja **NUNCA** deben reutilizarse. Elimine la aguja y la jeringa siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero(a) o farmacéutico.

**Si tiene alguna pregunta consulte con un médico, enfermero(a) o farmacéutico que estén familiarizados con el uso de Enbrel.**

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 6 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional (consulte las instrucciones de uso)


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse en adultos de edad igual o superior a 18 años para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y la **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse solo, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:

- Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.

- Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.

- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no ha funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.

- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otros tratamientos sistémicos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- Si usted o el niño a su cargo son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- Si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- Si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección, tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, una radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada) o alguna otra infección aparecen durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.
- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes

que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.

- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas de fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico decidirá si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Látex:** El capuchón de la aguja está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de la hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen antecedentes de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

Vacunaciones: Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte al médico del niño antes de que el niño reciba alguna vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o

sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos congénitos notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Enbrel contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

El cartucho para dispensador de dosis está disponible en dosis de 25 mg y 50 mg.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

**En “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usa más Enbrel del que debe (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el (los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel enrojecidas o pálidas acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofríos, debilidad o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o las articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de **insuficiencia cardiaca** o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, o color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- **Signos de cáncer:** El cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo), tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación o visión anormales.
- Signos de lupus o síndrome tipo lupus, tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos,** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picor; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer raro relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Mantener el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de retirar el cartucho para dispensador de dosis de la nevera, espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en el cartucho para dispensador de dosis alcance la temperatura ambiente. No la caliente de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Los cartuchos para dispensador de dosis pueden conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un único periodo de hasta 4 semanas protegidos de la luz tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que el dispensador de dosis de Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Inspeccione la solución en el cartucho para dispensador de dosis mirando a través de la ventana de inspección. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes de las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para asistencia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 0,5 ml de solución que aportan 25 mg de etanercept.

Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel se presenta como solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis listo para usar. El cartucho para dispensador de dosis se debe utilizar con el dispositivo SMARTCLIC. El dispositivo se proporciona por separado. La solución es de transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido.

Enbrel 25 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Cada envase contiene 4, 8 o 24 cartuchos para dispensador de dosis con 8, 16 o 48 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+ 351) 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL*, Pfizer, podružnica za* svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

# Instrucciones de uso
# *Enbrel*®
(etanercept)
25 mg/0,5 ml
Solo para inyección subcutánea

## Información importante

- Guarde estas instrucciones de uso, que muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.
- Utilice Enbrel únicamente después de leer y comprender estas instrucciones de uso.
- Utilice Enbrel únicamente después de haber recibido la formación de su profesional sanitario.
- El cartucho para dispensador de dosis contiene una dosis única de Enbrel y solo debe usarse con el dispositivo SMARTCLIC.
- El cartucho para dispensador de dosis y el dispositivo SMARTCLIC se denominarán "cartucho" y "dispositivo" en estas instrucciones de uso.
- Si es la primera vez que utiliza el dispositivo, asegúrese de seguir las instrucciones de configuración que se encuentran en el manual de usuario que se proporciona por separado. No podrá utilizar su dispositivo hasta que no complete la configuración.
- **No** intente utilizar los cartuchos con ningún otro dispositivo.
- **No** comparta sus cartuchos o su dispositivo con otra persona.
- **No** agite los cartuchos o el dispositivo que contenga un cartucho.
- **No** reutilice los cartuchos si se ha quitado el capuchón de la aguja.
- Evite derramar líquido sobre los cartuchos o el dispositivo. Nunca enjuague ni ponga los cartuchos o el dispositivo bajo el agua.
- Consulte el manual de usuario del dispositivo adicional para acceder a los menús, utilizar un cartucho de formación, el uso avanzado y solución de problemas para los mensajes de error.

## Conservación

- Conserve los cartuchos en la nevera entre 2 ºC y 8 ºC. **No** congele los cartuchos. **No** conserve los cartuchos en el dispositivo.
- Conserve los cartuchos en su caja original hasta su uso para protegerlos de la luz solar directa.
- Puede conservar los cartuchos a temperatura ambiente hasta 25 ºC durante un periodo máximo de 4 semanas. **No** los devuelva a la nevera después de que hayan alcanzado la temperatura ambiente.
- Mantenga los cartuchos y el dispositivo fuera de la vista y del alcance de los niños y los adolescentes.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo para saber cómo conservar y limpiar su dispositivo.

## Materiales que necesita

- **Reúna** los siguientes materiales en una superficie plana y limpia:
  - caja de Enbrel con cartuchos
  - dispositivo SMARTCLIC
  - toallitas con alcohol
  - torundas de algodón limpias o gasas (no incluidas)
  - un recipiente adecuado para objetos punzocortantes (no incluido)

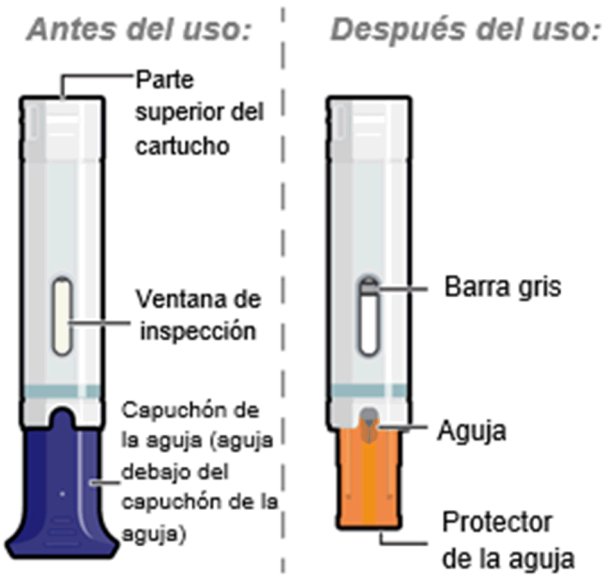
- **No** lo utilice si la caja se ha caído o está dañada.

**Nota:** Si no tiene todo lo que necesita, consulte a su profesional sanitario.

## El dispositivo:

Consulte el manual del usuario para obtener más información.

## El cartucho:

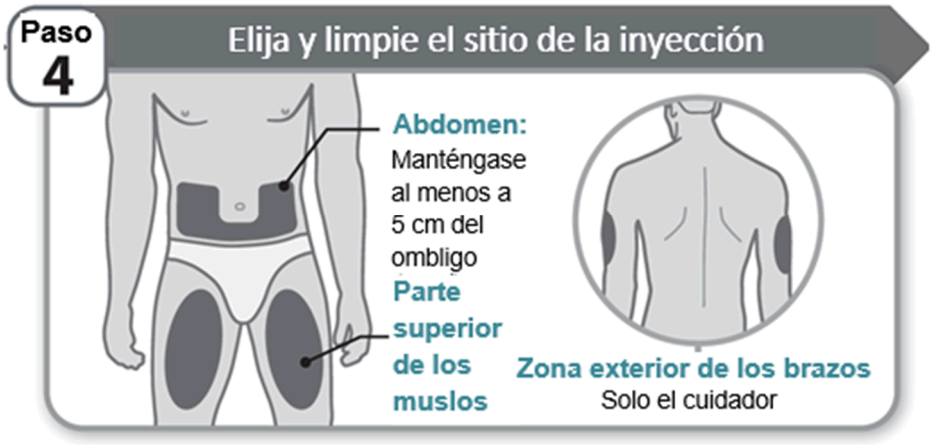


## Pasos para la preparación

- **Retire** 1 cartucho de la bandeja dentro de la caja.
- Vuelva a **colocar** la caja y la bandeja con los cartuchos sin utilizar en la nevera.
- **Lávese** y séquese las manos.
- Para una inyección más cómoda, deje su cartucho a temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos** lejos de la luz solar directa.
  **No** utilice ningún otro método para calentar el cartucho.

- **Compruebe** la fecha de caducidad y la dosis del medicamento impresas en la etiqueta. **No** lo utilice si la fecha de caducidad ha pasado o si no es su dosis de medicamento recetada.
- **Compruebe** el cartucho, **no** lo utilice si:
  - se ha caído incluso aunque no parezca dañado
  - está dañado
  - el capuchón de la aguja está flojo
  - ha sido congelado o expuesto al calor
  - ha estado a temperatura ambiente durante más de 4 semanas
  - se ha devuelto a la nevera después de alcanzar la temperatura ambiente.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que se le indique.

- **Inspeccione** el medicamento a través de la ventana de inspección, debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incoloro a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes; esto es normal.
- **No** utilice el medicamento si ha cambiado de color, está turbio o tiene partículas distintas de las descritas anteriormente.
- **No** agite el cartucho.
  **Nota:** Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, consulte a su profesional sanitario.




- **Elija siempre** una zona de su abdomen, la parte superior de los muslos o la zona exterior de los brazos (solo el cuidador).
- **Elija** un sitio de inyección al menos a 3 cm del lugar donde se inyectó por última vez y al menos a 5 cm del ombligo.
- **No** se inyecte en zonas óseas o en zonas de la piel que estén agrietadas, magulladas, enrojecidas, doloridas (sensibles) o duras. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
- **No** se inyecte a través de la ropa.
  **Nota:** Si padece psoriasis, **no** se inyecte directamente en ningún área de piel elevada, gruesa, roja o escamosa o en lesiones de la piel.
- **Limpie** el lugar de la inyección con la toallita con alcohol suministrada y **deje secar**.

- **Limpie** el extremo de inyección del dispositivo con la toallita con alcohol suministrada por separado.
- **Deje** que el extremo de inyección se seque antes de administrar la inyección.

## Pasos para la inyección

- **Empuje** el cartucho firmemente **en línea recta** a través de la entrada del cartucho sin girarlo hasta que no pueda empujarlo más. El dispositivo se encenderá cuando el cartucho se haya insertado correctamente.
- **Compruebe** que la pantalla muestre 25 mg y que la fecha de caducidad no haya pasado.
  **Nota:** El dispositivo se apagará después de 90 segundos de inactividad. Mantenga presionado el botón de inyección para volver a encender el dispositivo.

- **Retire** el capuchón de la aguja tirando de él firmemente hacia abajo.
- **Deseche** el capuchón de la aguja en un recipiente adecuado para objetos punzocortantes.
- **Inyecte** lo antes posible después de quitar el capuchón de la aguja.
- **No** reemplace el capuchón de la aguja.
  **Precaución: No** meta los dedos en el dispositivo después de quitar el capuchón de la aguja para evitar pincharse con la aguja.
  **Nota:** Para cancelar la inyección y expulsar el cartucho, presione el botón Cancelar/Expulsar ⊗ durante 1 segundo.

- **Coloque** el dispositivo con la **flecha azul** apuntando a 90 grados hacia la zona de la inyección.
- **Asegúrese** de que pueda ver la pantalla en el dispositivo.
- **No** pellizque la piel alrededor de la zona de la inyección.
  **Precaución:** Si se cae el dispositivo con un cartucho insertado, expulse y deseche el cartucho. Consulte la página de solución de problemas en el manual del usuario del dispositivo.

- **Presione y mantenga presionado** el botón de inyección para comenzar la inyección cuando se lo indique la pantalla.
  **Nota:** Puede soltar el botón de inyección después de que haya comenzado la inyección.

- **Sostenga** el dispositivo contra su piel y espere mientras se inyecta su medicamento.
- **Mire** la pantalla en su dispositivo.
- **No** mueva, incline ni retire el dispositivo de su piel hasta que se lo indique la pantalla.
  **Nota:** Si retira el dispositivo antes de que se le indique, **no** lo vuelva a colocar en la zona de la inyección ni inyecte otra dosis. Comuníquese con su profesional sanitario para obtener asesoramiento.

- **Levante y mantenga** el dispositivo lejos de la piel. Su dispositivo mostrará que la inyección ha terminado.
- **Espere.** El cartucho será expulsado parcialmente de la parte inferior del dispositivo. Esto puede tardar hasta 10 segundos.
  **No** cubra la parte inferior del dispositivo durante este tiempo.
  **No** meta los dedos dentro del dispositivo ya que la aguja quedará expuesta durante este tiempo.
- Si nota una mancha de sangre, presione con una torunda de algodón o una gasa sobre la zona de la inyección hasta que la hemorragia se detenga. **No** frote.

- **Extraiga** el cartucho directamente después de que el dispositivo lo haya expulsado parcialmente.
- **Compruebe** que el cartucho esté vacío de medicamento con una barra gris visible en la ventana de inspección. De lo contrario, es posible que no haya recibido su dosis completa. Comuníquese con su profesional sanitario para obtener asesoramiento.
- **No** reutilice el cartucho ni lo vuelva a insertar en su dispositivo.
- **Deseche** el cartucho usado inmediatamente en un recipiente adecuado para objetos punzocortantes según las instrucciones de su profesional sanitario o farmacéutico y de acuerdo con las normativas locales sobre salud y seguridad.

--Fin de las instrucciones de uso--

**Prospecto: información para el usuario**

**Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis**
etanercept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Enbrel.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

La información que aparece en este prospecto se organiza en las siguientes 6 secciones:


1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel
3. Cómo usar Enbrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enbrel
6. Contenido del envase e información adicional (consulte las instrucciones de uso)


## 1. Qué es Enbrel y para qué se utiliza

Enbrel es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Enbrel actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Enbrel puede utilizarse en adultos de edad igual o superior a 18 años para el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave, **artritis psoriásica**, **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante** y la **psoriasis** moderada o grave, habitualmente, dependiendo de cada caso, cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Enbrel se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse solo, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Enbrel puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan artritis psoriásica con afectación múltiple de las articulaciones, Enbrel puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias. En el caso de los pacientes que presentan múltiples articulaciones simétricas, hinchadas o dolorosas (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Enbrel puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Enbrel está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:

- Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años.

- Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años.

- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no ha funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.

- Psoriasis grave en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otros tratamientos sistémicos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enbrel

### No use Enbrel

- Si usted o el niño a su cargo son alérgicos a etanercept o a alguno de los demás componentes de Enbrel (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- Si usted o el niño padecen o tienen riesgo de desarrollar una infección grave de la sangre denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- Si usted o el niño padecen una infección de cualquier tipo. Si no está seguro, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Enbrel.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Enbrel y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Enbrel.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección, tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíqueselo a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Enbrel.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Enbrel, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Enbrel. Esto puede incluir un análisis exhaustivo de sus antecedentes médicos, una radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada) o alguna otra infección aparecen durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.
- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Enbrel. El tratamiento con Enbrel puede reactivar la hepatitis B en pacientes

que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Enbrel.

- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Enbrel en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas de fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Enbrel.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Enbrel es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, porque Enbrel necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Enbrel.
  Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar linfoma.
  Los niños y adultos que están tomando Enbrel pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer.
  Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido Enbrel u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que Enbrel han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces dieron como resultado la muerte.
  Algunos pacientes que reciben Enbrel han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Enbrel. Su médico decidirá si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Látex:** El capuchón de la aguja está hecho de látex (goma natural seca). Contacte con su médico antes de usar Enbrel si el capuchón de la aguja va a ser manipulado por, o si Enbrel va a ser administrado a, alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex.
- **Alcoholismo:** Enbrel no debe usarse para el tratamiento de la hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen antecedentes de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Enbrel para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Enbrel.

**Niños y adolescentes**

Vacunaciones: Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Enbrel. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Enbrel. Consulte al médico del niño antes de que el niño reciba alguna vacuna.

Normalmente Enbrel no se debe usar en niños menores de 2 años con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años con psoriasis.

**Otros medicamentos y Enbrel**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o

sulfasalazina), incluso aquellos no prescritos por su médico. Usted o el niño no deben usar Enbrel junto con medicamentos que contengan los principios activos anakinra o abatacept.

**Embarazo y lactancia**

Enbrel solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario. Consulte a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si ha recibido Enbrel durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido Enbrel ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos congénitos notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido Enbrel durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé.

Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Enbrel. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Enbrel durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que el uso de Enbrel afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Enbrel contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Enbrel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Enbrel es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

El cartucho para dispensador de dosis está disponible en dosis de 25 mg y 50 mg.

**Dosis para pacientes adultos (con edad igual o superior a los 18 años)**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana en forma de inyección bajo la piel. Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Enbrel.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar Enbrel y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

**Uso en niños y adolescentes**

La dosis adecuada y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años, la dosis habitual es 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 25 mg) dos veces a la semana, o 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad, la dosis habitual es 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

**Forma y vía de administración**

Enbrel se administra mediante una inyección bajo la piel (mediante inyección subcutánea).

Enbrel puede administrarse con o sin alimentos o bebidas.

**En “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Enbrel.** La solución de Enbrel no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Enbrel.

**Si usa más Enbrel del que debe**

Si usa más Enbrel del que debe (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

**Si olvidó inyectarse Enbrel**

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el (los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Enbrel**

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Reacciones alérgicas**

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Enbrel. Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

- Dificultad para tragar o respirar.
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies.
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor.
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel enrojecidas o pálidas acompañadas a menudo de picor).

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores puede ser indicio de una reacción alérgica a Enbrel, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

**Efectos adversos graves**

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves**, tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofríos, debilidad o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o las articulaciones.
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez.
- Signos de **trastornos del sistema nervioso,** tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna.
- Signos de **insuficiencia cardiaca** o **empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, o color azulado de las uñas o alrededor de los labios.
- **Signos de cáncer:** El cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel.
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo), tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación o visión anormales.
- Signos de lupus o síndrome tipo lupus, tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio.
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos,** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si estos signos ocurren, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Enbrel, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picor; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular, psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones, lo que da lugar a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura; activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea).

**Efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Enbrel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Mantener el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de retirar el cartucho para dispensador de dosis de la nevera, espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en el cartucho para dispensador de dosis alcance la temperatura ambiente. No la caliente de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Los cartuchos para dispensador de dosis pueden conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un único periodo de hasta 4 semanas protegidos de la luz tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Enbrel se debe desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que el dispensador de dosis de Enbrel se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Enbrel se debe desechar (no superior a 4 semanas desde la retirada del envase de la nevera).

Inspeccione la solución en el cartucho para dispensador de dosis mirando a través de la ventana de inspección. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes de las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para asistencia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Enbrel**

Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
El principio activo de Enbrel es etanercept. Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 1,0 ml de solución que aporta 50 mg de etanercept.

Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, hidrocloruro de L-arginina, fosfato sódico monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Enbrel se presenta como solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis listo para usar. El cartucho para dispensador de dosis se debe utilizar con el dispositivo SMARTCLIC. El dispositivo se proporciona por separado. La solución es de transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido.

Enbrel 50 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Cada envase contiene 2, 4 o 12 cartuchos para dispensador de dosis con 4, 8 o 24 toallitas de algodón con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

**Κύπρος**
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 3700

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 526 100

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

**España**
Pfizer, S.L.
Télf: + 34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Tel: + 354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. + 371 67035775

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+ 351) 21 423 55 00

**România**
Pfizer Romania S.R.L
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL*, Pfizer, podružnica za* svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

# Instrucciones de uso

## *Enbrel*®

(etanercept)

50 mg/1 ml

Solo para inyección subcutánea

### Información importante

- Guarde estas instrucciones de uso, que muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.
- Utilice Enbrel únicamente después de leer y comprender estas instrucciones de uso.
- Utilice Enbrel únicamente después de haber recibido la formación de su profesional sanitario.
- El cartucho para dispensador de dosis contiene una dosis única de Enbrel y solo debe usarse con el dispositivo SMARTCLIC.
- El cartucho para dispensador de dosis y el dispositivo SMARTCLIC se denominarán “cartucho” y “dispositivo” en estas instrucciones de uso.
- Si es la primera vez que utiliza el dispositivo, asegúrese de seguir las instrucciones de configuración que se encuentran en el manual de usuario que se proporciona por separado. No podrá utilizar su dispositivo hasta que no complete la configuración.
- **No** intente utilizar los cartuchos con ningún otro dispositivo.
- **No** comparta sus cartuchos o su dispositivo con otra persona.
- **No** agite los cartuchos o el dispositivo que contenga un cartucho.
- **No** reutilice los cartuchos si se ha quitado el capuchón de la aguja.
- Evite derramar líquido sobre los cartuchos o el dispositivo. Nunca enjuague ni ponga los cartuchos o el dispositivo bajo el agua.
- Consulte el manual de usuario del dispositivo adicional para acceder a los menús, utilizar un cartucho de formación, el uso avanzado y solución de problemas para los mensajes de error.

### Conservación

- Conserve los cartuchos en la nevera entre 2 ºC y 8 ºC. **No** congele los cartuchos. **No** conserve los cartuchos en el dispositivo.
- Conserve los cartuchos en su caja original hasta su uso para protegerlos de la luz solar directa.
- Puede conservar los cartuchos a temperatura ambiente hasta 25 ºC durante un periodo máximo de 4 semanas. **No** los devuelva a la nevera después de que hayan alcanzado la temperatura ambiente.
- Mantenga los cartuchos y el dispositivo fuera de la vista y del alcance de los niños y los adolescentes.
- Consulte el manual del usuario del dispositivo para saber cómo conservar y limpiar su dispositivo.

### Materiales que necesita

- **Reúna** los siguientes materiales en una superficie plana y limpia:
  - caja de Enbrel con cartuchos
  - dispositivo SMARTCLIC
  - toallitas con alcohol
  - torundas de algodón limpias o gasas (no incluidas)
  - un recipiente adecuado para objetos punzocortantes (no incluido)

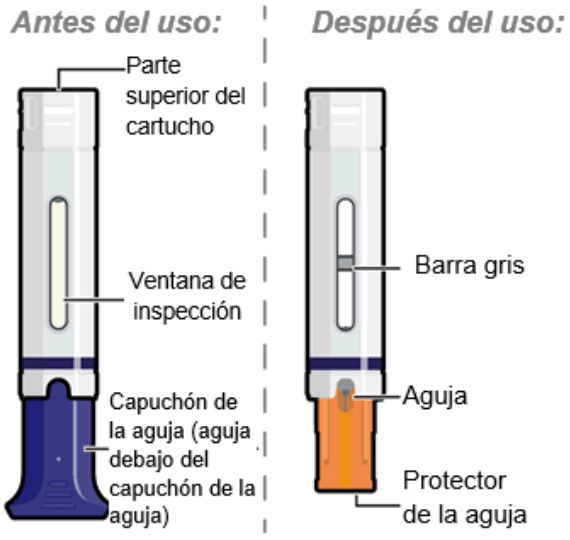
- **No** lo utilice si la caja se ha caído o está dañada.

**Nota:** Si no tiene todo lo que necesita, consulte a su profesional sanitario.

## El dispositivo:

Consulte el manual del usuario para obtener más información.

## El cartucho:

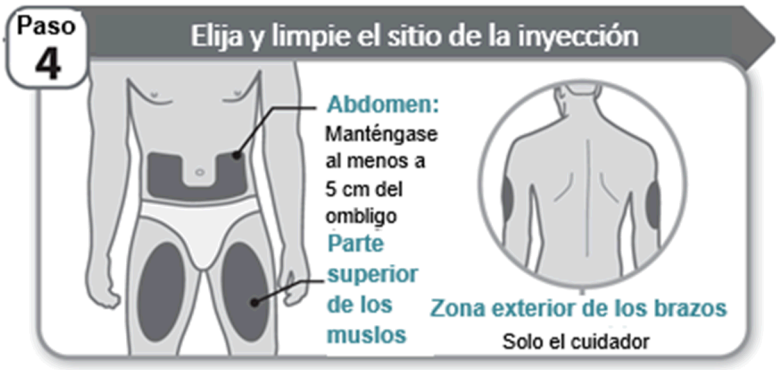


# Pasos para la preparación

- **Retire** 1 cartucho de la bandeja dentro de la caja.
- Vuelva a **colocar** la caja y la bandeja con los cartuchos sin utilizar en la nevera.
- **Lávese** y séquese las manos.
- Para una inyección más cómoda, deje su cartucho a temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos** lejos de la luz solar directa.
  **No** utilice ningún otro método para calentar el cartucho.

- **Compruebe** la fecha de caducidad y la dosis del medicamento impresas en la etiqueta. **No** lo utilice si la fecha de caducidad ha pasado o si no es su dosis de medicamento recetada.
- **Compruebe** el cartucho, **no** lo utilice si:
  - se ha caído incluso aunque no parezca dañado
  - está dañado
  - el capuchón de la aguja está flojo
  - ha sido congelado o expuesto al calor
  - ha estado a temperatura ambiente durante más de 4 semanas
  - se ha devuelto a la nevera después de alcanzar la temperatura ambiente.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que se le indique.

- **Inspeccione** el medicamento a través de la ventana de inspección, debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incoloro a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes; esto es normal.
- **No** utilice el medicamento si ha cambiado de color, está turbio o tiene partículas distintas de las descritas anteriormente.
- **No** agite el cartucho.
  **Nota:** Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, consulte a su profesional sanitario.




- **Elija siempre** una zona de su abdomen, la parte superior de los muslos o la zona exterior de los brazos (solo el cuidador).
- **Elija** un sitio de inyección al menos a 3 cm del lugar donde se inyectó por última vez y al menos a 5 cm del ombligo.
- **No** se inyecte en zonas óseas o en zonas de la piel que estén agrietadas, magulladas, enrojecidas, doloridas (sensibles) o duras. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
- **No** se inyecte a través de la ropa.
  **Nota:** Si padece psoriasis, **no** se inyecte directamente en ningún área de piel elevada, gruesa, roja o escamosa o en lesiones de la piel.
- **Limpie** el lugar de la inyección con la toallita con alcohol suministrada y **deje secar**.

- **Limpie** el extremo de inyección del dispositivo con la toallita con alcohol suministrada por separado.
- **Deje** que el extremo de inyección se seque antes de administrar la inyección.

## Pasos para la inyección

- **Empuje** el cartucho firmemente **en línea recta** a través de la entrada del cartucho sin girarlo hasta que no pueda empujarlo más. El dispositivo se encenderá cuando el cartucho se haya insertado correctamente.
- **Compruebe** que la pantalla muestre 50 mg y que la fecha de caducidad no haya pasado.
  **Nota:** El dispositivo se apagará después de 90 segundos de inactividad. Mantenga presionado el botón de inyección para volver a encender el dispositivo.

- **Retire** el capuchón de la aguja tirando de él firmemente hacia abajo.
- **Deseche** el capuchón de la aguja en un recipiente adecuado para objetos punzocortantes.
- **Inyecte** lo antes posible después de quitar el capuchón de la aguja.
- **No** reemplace el capuchón de la aguja.

**Precaución: No** meta los dedos en el dispositivo después de quitar el capuchón de la aguja para evitar pincharse con la aguja.

**Nota:** Para cancelar la inyección y expulsar el cartucho, presione el botón Cancelar/Expulsar ⊗ durante 1 segundo.

- **Coloque** el dispositivo con la **flecha azul** apuntando a 90 grados hacia la zona de la inyección.
- **Asegúrese** de que pueda ver la pantalla en el dispositivo.
- **No** pellizque la piel alrededor de la zona de la inyección.

**Precaución:** Si se cae el dispositivo con un cartucho insertado, expulse y deseche el cartucho. Consulte la página de solución de problemas en el manual del usuario del dispositivo.

- **Presione y mantenga presionado** el botón de Inyección para comenzar la inyección cuando se lo indique la pantalla.
  **Nota:** Puede soltar el botón de inyección después de que haya comenzado la inyección.

- **Sostenga** el dispositivo contra su piel y espere mientras se inyecta su medicamento.
- **Mire** la pantalla en su dispositivo.
- **No** mueva, incline ni retire el dispositivo de su piel hasta que se lo indique la pantalla.

  **Nota:** Si retira el dispositivo antes de que se le indique, **no** lo vuelva a colocar en la zona de la inyección ni inyecte otra dosis. Comuníquese con su profesional sanitario para obtener asesoramiento.

- **Levante y mantenga** el dispositivo lejos de la piel. Su dispositivo mostrará que la inyección ha terminado.
- **Espere.** El cartucho será expulsado parcialmente de la parte inferior del dispositivo. Esto puede tardar hasta 10 segundos.
  **No** cubra la parte inferior del dispositivo durante este tiempo.
  **No** meta los dedos dentro del dispositivo ya que la aguja quedará expuesta durante este tiempo.
- Si nota una mancha de sangre, presione con una torunda de algodón o una gasa sobre la zona de la inyección hasta que la hemorragia se detenga. **No** frote.

- **Extraiga** el cartucho directamente después de que el dispositivo lo haya expulsado parcialmente.
- **Compruebe** que el cartucho esté vacío de medicamento con una barra gris visible en la ventana de inspección. De lo contrario, es posible que no haya recibido su dosis completa. Comuníquese con su profesional sanitario para obtener asesoramiento.
- **No** reutilice el cartucho ni lo vuelva a insertar en su dispositivo.
- **Deseche** el cartucho usado inmediatamente en un recipiente adecuado para objetos punzocortantes según las instrucciones de su profesional sanitario o farmacéutico y de acuerdo con las normativas locales sobre salud y seguridad.

--Fin de las instrucciones de uso--