

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

Enbrel está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de Enbrel é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma

dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Enbrel deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo), administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea. Enbrel pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriase e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações

locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infecção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infecção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoriase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes

apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome *Guillain-Barré*, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoriase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram evidência de danos para o feto ou rato recém-nascido devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre, com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4: IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada = 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada = 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, por pré-termo, nados-mortos ou infecções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancos da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/10\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de orgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raros < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infeção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infecção cutânea)*		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infecção parasitária)*	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos *	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/ anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4) , casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			

Classes de sistemas de orgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raros < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimmune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoriase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de

aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancos da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoriase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfoma) (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepse, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepse estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluiram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de

acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoriase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoriase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana.

Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04A B01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do American College of Rheumatology (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respectivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respectivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

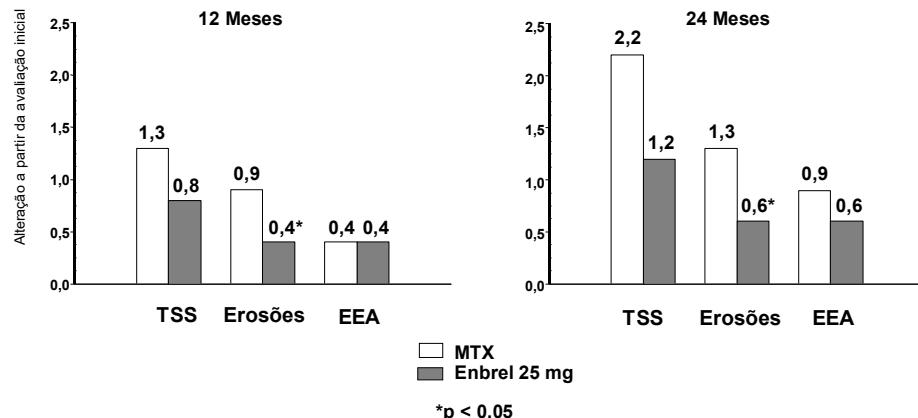
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumatismal modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24^a e 52^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

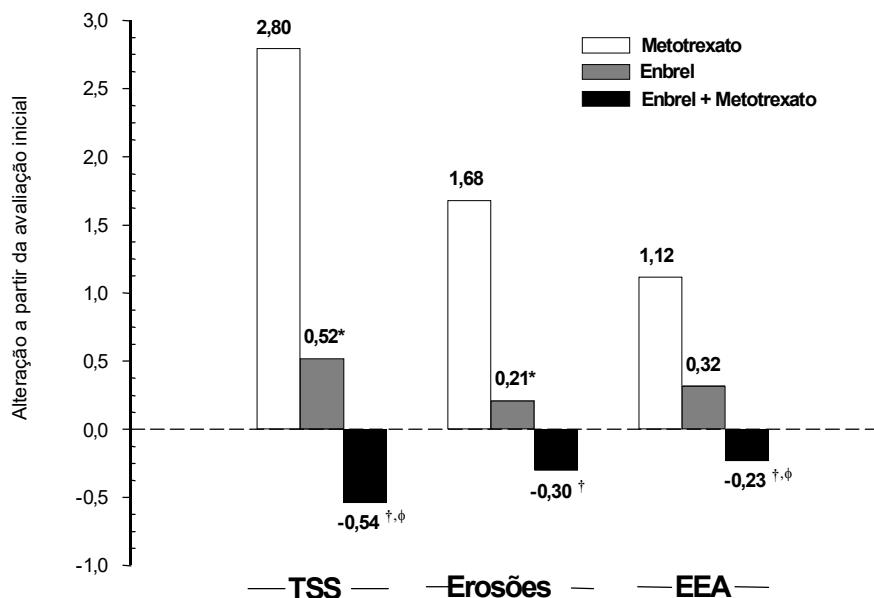
Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoriase); (3) artrite mutilante;

(4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC, duas vezes por semana

b: $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O Enbrel foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com Enbrel comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do Enbrel na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas

lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

MÉDIA (EP) ANUAL DE ALTERAÇÃO NA PONTUAÇÃO TOTAL DE SHARP INICIAL

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

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com Enbrel resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do Enbrel em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de Enbrel na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando Enbrel 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com Enbrel. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolumbar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquiloze completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolumbar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

O tratamento com Enbrel resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
<u>Resposta para Espondilite Anquilosante</u>		
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 os doentes com espondilite anquilosante tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de Enbrel (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com Enbrel, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	Enbrel N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, entre Enbrel e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber Enbrel. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com Enbrel (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p<0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com Enbrel foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O Enbrel demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D *Overall Health State Score* e SF-36 *Physical Component Score*.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam Enbrel eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com Enbrel em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios New York modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileite associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de Enbrel por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbão (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de Enbrel. Os doentes com exacerbão repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de Enbrel.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de Enbrel e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de Enbrel.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com Enbrel (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoriase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI <50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoriase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoriase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoriase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel ($n=57$) ou placebo ($n=55$) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoriase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoriase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrhou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana,

durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12.^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24.^a semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte.

Respostas dos Doentes com Psoríase nos Estudos 2, 3 e 4

	Estudo 2				Estudo 3				Estudo 4			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 193 sem. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sem. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 96 sem. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 vezes por semana n = 162 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 164 sem. 12		25 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana 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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24.^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI $\geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24.^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12.^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36.^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12.^a e a 36.^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12.^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos antietanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo a longo prazo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade), e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel activamente, 7 (6%) tinham suspenso o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel activamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoriase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel

apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg Uma 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 “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a: p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$), respectivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respectivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A *clearance* em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A *clearance* e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana,

até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoriase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)

Sacarose

Trometamol

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

A estabilidade química e física, durante a utilização, foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição. Do ponto de vista microbiológico o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deve ser superior a 6 horas a temperaturas até 25°C, exceto se a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (2 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil.

As embalagens contêm 4 frascos para injetáveis de Enbrel com 8 compressas com álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização Enbrel é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. Enbrel não contém conservantes antibacterianos, pelo que as soluções preparadas com água para preparações injetáveis devem ser administradas logo que possível e no prazo de 6 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O Enbrel não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco. O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

Enbrel está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de Enbrel é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Enbrel deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepática

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea. Enbrel pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infecções ativas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infecções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infecções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infecções graves, sepsis, tuberculose e infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infecções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infecções, deve ser considerado o risco do doente para infecções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoes endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infecção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infecções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infecções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infecções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores

devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infecção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infecção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A tampa da ponta de borracha (fecho) da seringa de diluente contém látex (borracha natural seca) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou

infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-commercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\ 000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infecção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infecção parasitária)*	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, formação de autoanticorpos*)	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/ anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmia), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoriase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancos da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoriase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfoma) (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infeções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Critchidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções

cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm³). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infecções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1

aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são

inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

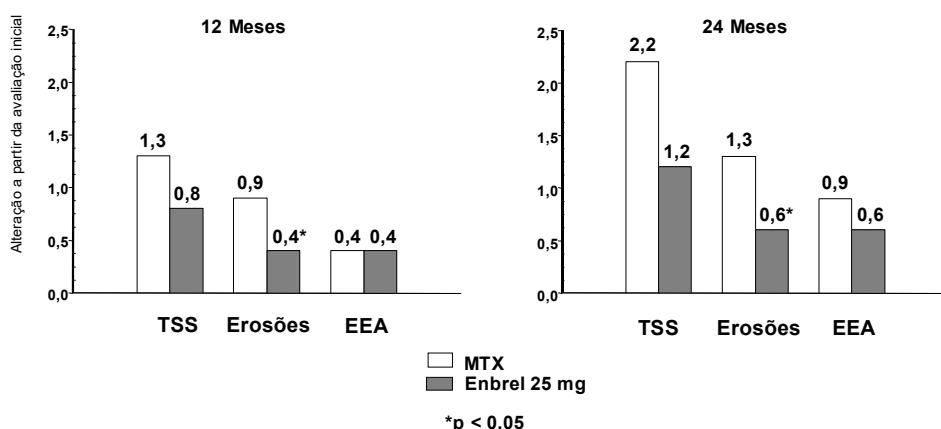
Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos

com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24^a e 52^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

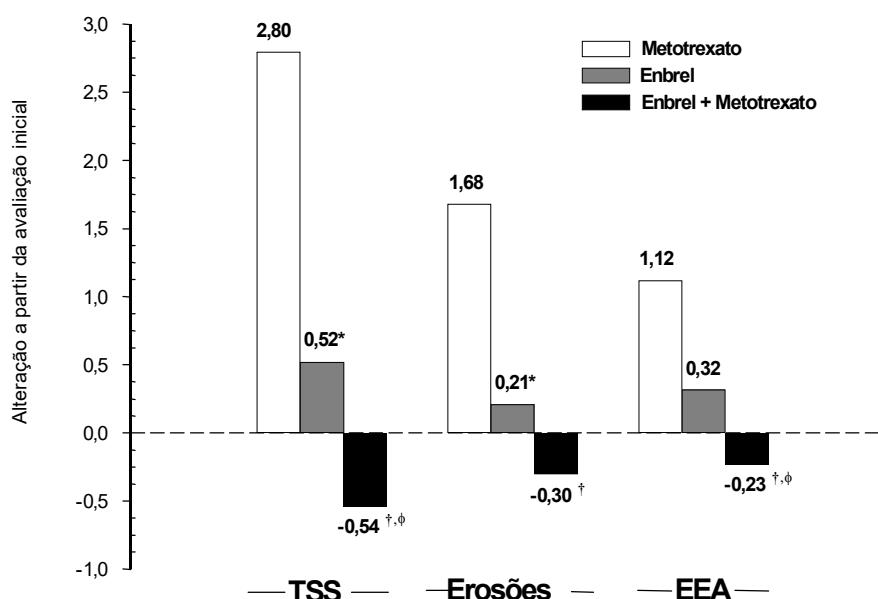
Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: [†] = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ^φ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = p < 0,05 para comparações

de Enbrel vs metotrexato, $\dagger = p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoriase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoriase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
Resposta para Artrite Psoriática		
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC, duas vezes por semana

b: p <0,001, Enbrel vs placebo

c: p <0,01, Enbrel vs placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O Enbrel foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com Enbrel comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do Enbrel na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

MÉDIA (EP) ANUAL DE ALTERAÇÃO NA PONTUAÇÃO TOTAL DE SHARP INICIAL

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

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com Enbrel resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do Enbrel em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de Enbrel na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando Enbrel 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com Enbrel. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolumbar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolumbar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

O tratamento com Enbrel resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Resposta para Espondilite Anquilosante		
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 os doentes com espondilite anquilosante tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de Enbrel (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com Enbrel, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	Enbrel N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, entre Enbrel e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber Enbrel. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com Enbrel (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p<0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com Enbrel foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O Enbrel demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D *Overall Health State Score* e SF-36 *Physical Component Score*.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam Enbrel eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com Enbrel em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios New York modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileite associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de Enbrel por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbação (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de Enbrel. Os doentes com exacerbação repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de Enbrel.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de Enbrel e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de Enbrel.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com Enbrel (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI<50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade \geq 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento \geq 10% da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p<0,0001$). À 24^a semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Psoríase nos Estudos 2, 3 e 4

	Estudo 2				Estudo 3				Estudo 4			
	Enbrel				Enbrel				Enbrel			
Resposta (%)	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	25 mg 2 vezes por semana n = 162 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 164 sem. 12	Placebo n = 193 sem. 12	25 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	Placebo n = 46 sem. 12	50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 12	50 mg 1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana 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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

*p ≤ 0,0001 comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI ≥ 150%) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbação da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12^a e a 36^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) (p < 0,0001). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais adequada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos antietanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoriase, 9,7% em indivíduos com psoriase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoriase.

Num estudo a longo prazo na psoriase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em

doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infecções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples ($n = 127$), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade), e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel activamente, 7 (6%) tinham suspendido o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel activamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoriase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg Uma 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 “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA—static Physician Global Assessment

a: p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da clearance sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da clearance (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às

observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)

Sacarose

Trometamol

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição. Do ponto de vista microbiológico o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deve ser superior a 6 horas a temperaturas até 25°C, exceto se a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (2 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil. O Enbrel é fornecido com seringas pré-cheias contendo água para preparações injetáveis. As seringas são de vidro tipo I. A tampa da seringa contém borracha natural seca (látex) (ver secção 4.4). As embalagens contêm 4, 8 ou 24 frascos para injetáveis de Enbrel com 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias de solvente, 4, 8 ou 24 agulhas, 4, 8 ou 24 adaptadores para os frascos para injetáveis e 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização Enbrel é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. Enbrel não contém conservantes antibacterianos, pelo que as soluções preparadas com água para preparações injetáveis devem ser administradas logo que possível e no prazo de 6 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O Enbrel não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumatismos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoriase em placas

Tratamento de adultos com psoriase em placas moderada a grave refratária ou com contraindicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoriase em placas em pediatria

Tratamento da psoriase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoriase em placas ou psoriase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

Enbrel está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de Enbrel é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Enbrel deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos a dose de Enbrel é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 Kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

A segurança e eficácia de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a administração. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infecções ativas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infecções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infecções graves, sepsis, tuberculose e infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infecções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infecções, deve ser considerado o risco do doente para infecções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoes endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infecção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infecções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infecções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infecções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas).

Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infecção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infecção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. O Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém látex (borracha natural seca) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro

estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infecções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados

acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica) *
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/ anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raros < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancos da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infecção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepse, artrite séptica, sinusite, infecção cutânea, úlcera cutânea, infecção urinária, vasculite e infecção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infecção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infecção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infecções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepse estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluiram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Critchidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infecções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi

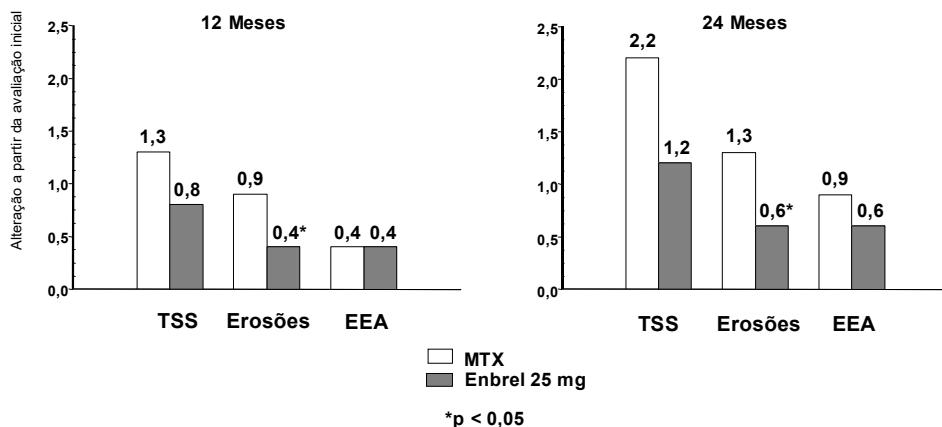
significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança

e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24^a e 52^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

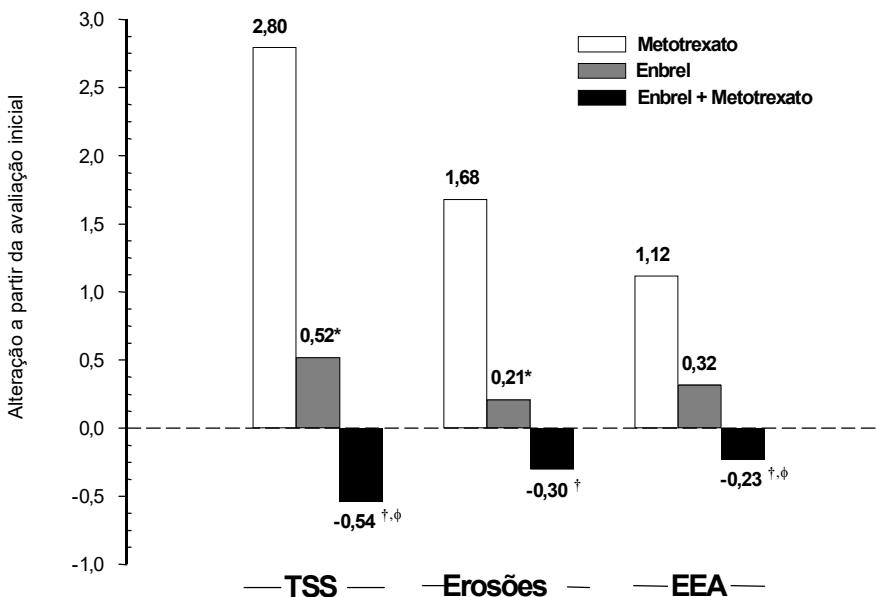
Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS ≤ 0,5) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de

Enbrel (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC, duas vezes por semana

b: p <0,001, Enbrel vs placebo

c: p <0,01, Enbrel vs placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O Enbrel foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com Enbrel comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do Enbrel na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

MÉDIA (ep) ANUAL DE ALTERAÇÃO NA PONTUAÇÃO TOTAL DE SHARP INICIAL

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

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com Enbrel resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do Enbrel em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de Enbrel na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando Enbrel 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com Enbrel. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolumbar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolumbar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

O tratamento com Enbrel resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Resposta para Espondilite Anquilosante		
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 os doentes com espondilite anquilosante tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de Enbrel (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com Enbrel, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	Enbrel N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, entre Enbrel e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber Enbrel. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com Enbrel (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p<0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com Enbrel foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O Enbrel demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D *Overall Health State Score* e SF-36 *Physical Component Score*.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam Enbrel eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com Enbrel em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios New York modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileite associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de Enbrel por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbão (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de Enbrel. Os doentes com exacerbão repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de Enbrel.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de Enbrel e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de Enbrel.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com Enbrel (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoriase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoriase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoriase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoriase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel ($n=57$) ou placebo ($n=55$) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoriase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoriase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrhou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana,

durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p<0,0001$). À 24^a semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Psoríase nos Estudos 2, 3 e 4

	Estudo 2				Estudo 3				Estudo 4			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 193 sem. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sem. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 96 sem. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 vezes por semana n = 162 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 164 sem. 12		25 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana 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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI $\geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12^a e a 36^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p<0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos antietanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo a longo prazo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel ativamente, 7 (6%) tinham suspenso o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel ativamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoriase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel

apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg Uma 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 “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA—static Physician Global Assessment

a: p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram C_{\max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{\min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às

observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Cloridrato de L-arginina
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro transparente (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de plástico.

As embalagens contêm 4, 8, 12 ou 24 seringas pré-cheias de Enbrel e 4, 8, 12 ou 24 compressas com álcool. A proteção da agulha contém borracha natural seca (látex) (ver secção 4.4). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro transparente (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de plástico.

As embalagens contêm 2, 4 ou 12 seringas pré-cheias de Enbrel e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. A proteção da agulha contém borracha natural seca (látex) (ver secção 4.4). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de Enbrel para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000

Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espundilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

A caneta pré-cheia de Enbrel está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg. Estão disponíveis outras apresentações de Enbrel nas dosagens de 10 mg, 25 mg e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de Enbrel é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Enbrel deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos a dose de Enbrel é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

A segurança e eficácia de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas.
Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo), administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações

anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a administração. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infecções ativas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infecções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infecções graves, sepsis, tuberculose e infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, listeriase e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infecções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infecções, deve ser considerado o risco do doente para infecções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infecção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infecções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infecções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infecções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com

história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infecção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infecção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A tampa da agulha da caneta pré-cheia contém látex (borracha natural seca) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total; caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de *Wegener*

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada

uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As

notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancos da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplásica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$) e muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepse e infeção parasitária)*	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polípos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, formação de autoanticorpos*)	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/ anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoriase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\ 000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancos da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoriase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bactériemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos

membros inferiores, infecção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infecção cutânea, úlcera cutânea, infecção urinária, vasculite e infecção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infecções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infecções.

Não houve diferenças nas taxas de infecção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infecções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite esteptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infecção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infecções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infecções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluiram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm³). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infecções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas

(9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoriase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoriase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoriase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF. TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoriase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva

da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respectivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respectivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

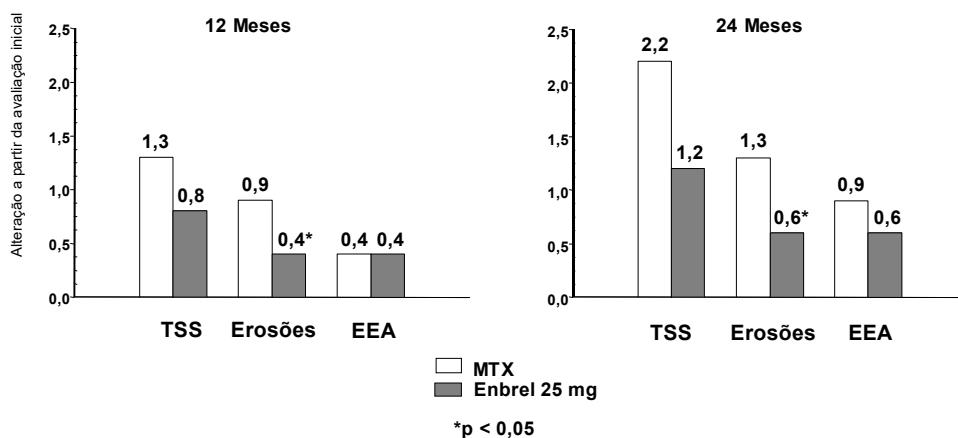
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com placebo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumatismal modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24^a e 52^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

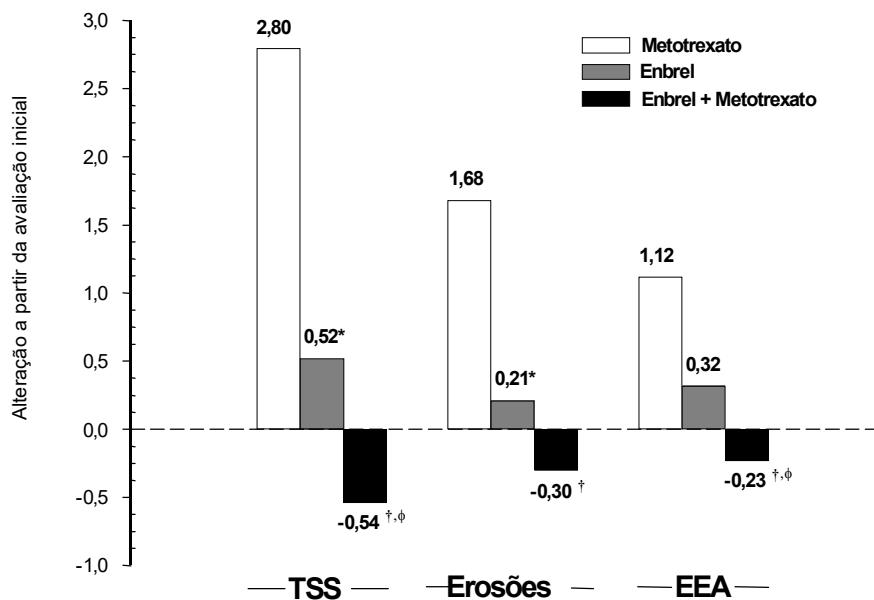
Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS ≤ 0,5) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes. Verificou-se que uma injeção de dose única de Enbrel 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoriase); (3) artrite mutilante;

(4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC, duas vezes por semana

b: $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O Enbrel foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com Enbrel comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do Enbrel na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas

lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

MÉDIA (ep) ANUAL DE ALTERAÇÃO NA PONTUAÇÃO TOTAL DE SHARP INICIAL

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

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com Enbrel resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do Enbrel em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de Enbrel na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando Enbrel 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com Enbrel. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolumbar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolumbar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

O tratamento com Enbrel resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Resposta para Espondilite Anquilosante		
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 os doentes com espondilite anquilosante tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de Enbrel (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com Enbrel, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	Enbrel N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, entre Enbrel e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber Enbrel. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com Enbrel (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p <0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com Enbrel foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O Enbrel demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D *Overall Health State Score* e SF-36 *Physical Component Score*.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam Enbrel eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com Enbrel em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios New York modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileite associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de Enbrel por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbão (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de Enbrel. Os doentes com exacerbão repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de Enbrel.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de Enbrel e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de Enbrel.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com Enbrel (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoriase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoriase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoriase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoriase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel ($n=57$) ou placebo ($n=55$) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoriase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoriase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrhou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana,

durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24^a semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Psoríase nos Estudos 2, 3 e 4

	Estudo 2				Estudo 3				Estudo 4			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	Enbrel-----		Placebo n = 193 sem. 12	Enbrel-----		Placebo n = 46 sem. 12	Enbrel-----		Placebo n = 96 sem. 12	Enbrel-----	
		25 mg 2 vezes por semana n = 162 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 164 sem. 12		25 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	50 mg 1 vez por semana 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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI $\geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12^a e a 36^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos

doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais adequada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos antietanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo a longo prazo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar

Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo. A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos e 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel activamente, 7 (6%) tinham suspendido o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel activamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como ≥ 30% de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com ≥ 30% de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3, com envolvimento de ≥ 10% de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel

apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg Uma 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 “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA—static Physician Global Assessment

a. p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de $2,4 \text{ mg/l}$ vs $2,6 \text{ mg/l}$, C_{min} de $1,2 \text{ mg/l}$ vs $1,4 \text{ mg/l}$ e AUC parcial de $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às

observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Cloridrato de L-arginina
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

25 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Uma caneta pré-cheia contendo uma seringa pré-cheia de 25 mg de Enbrel. A seringa incluída dentro da caneta é de vidro do tipo 1 transparente com agulha de aço inoxidável gauge 27, tampa de borracha da agulha e êmbolo de plástico. A tampa da agulha da caneta pré cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

As embalagens contêm 4, 8 ou 24 canetas pré-cheias de Enbrel com 4, 8 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Uma caneta pré cheia contendo uma seringa pré-cheia de 50 mg de Enbrel. A seringa incluída dentro da caneta é de vidro do tipo 1 transparente com agulha de aço inoxidável gauge 27, tampa de borracha da agulha e êmbolo de plástico. A tampa da agulha da caneta pré cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

As embalagens contêm 2, 4 ou 12 canetas pré-cheias de Enbrel com 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da administração deve permitir-se que a caneta pré-cheia de Enbrel para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Observada através da janela de inspeção, a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

No folheto informativo são fornecidas instruções elucidativas para a administração (ver secção 7 “Instruções de utilização”).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etanercept. Após reconstituição, a solução contém 10 mg/ml de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco. O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite idiopática juvenil ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

Posologia

Populações especiais

Compromisso renal e hepático
Não é necessário ajuste posológico.

População pediátrica

A apresentação de 10 mg é para doentes pediátricos a quem foi prescrita uma dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 10 mg deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Enbrel é administrado por injeção subcutânea. Enbrel pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infecções ativas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do

lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB.

Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A tampa da ponta de borracha (fecho) da seringa de diluente contém látex (borracha natural seca) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica \leq 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoriase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e

sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes adultos com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoriase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta

interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept ($n=370$) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF ($n=164$) (taxa de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez ($n=425$) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos ($n=3.497$), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infecções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas

(por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos (ver adiante, Efeitos indesejáveis em adultos). As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais, são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infecções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoriase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoriase em placas.

População adulta

Efeitos indesejáveis em adultos

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/10\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infecção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infecção parasitária)*	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica) †
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/ anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raros < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			

Classes de sistemas de orgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raros $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimmune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

†Ver a subsecção ‘Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil’, acima.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancros da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infecção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepse, artrite séptica, sinusite, infecção cutânea, úlcera cutânea, infecção urinária, vasculite e infecção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infecções.

Não houve diferenças nas taxas de infecção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infecções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infecção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infecções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infecções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sepse estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo Herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Critchidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Ver resumo do perfil de segurança, acima.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m^2 seguida de doses de 16 mg/m^2 , por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotriméros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de três estudos na artrite idiopática juvenil, um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas, quatro estudos em adultos com artrite reumatoide, e quatro estudos em adultos com psoríase em placas.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ e melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e 28 dias para os que tomaram placebo. Alguns dos doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infecções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infecções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infecções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n =127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos e 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel

ativamente, 7 (6%) tinham suspenso o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel ativamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	Enbrel		
	0,8 mg/kg Uma Vez	por Semana	Placebo
	(N = 106)	(N = 105)	
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)	
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)	
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)	

Abreviatura: sPGA-static Physician Global Assessment

a: p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respectivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respectivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

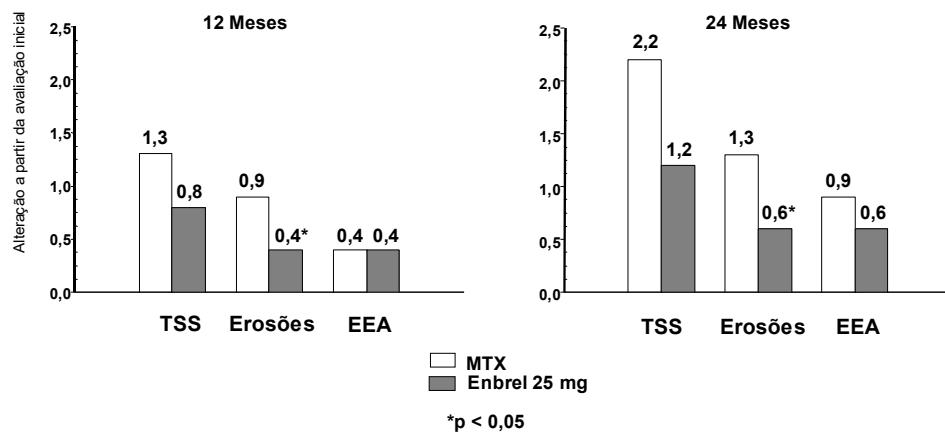
Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da

erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do Enbrel vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumatismal modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24^a e 52^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

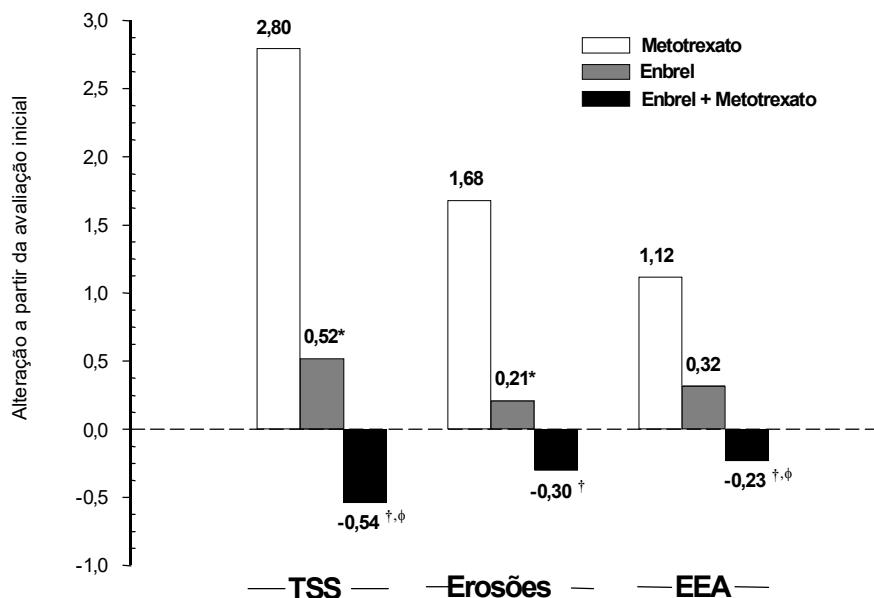
Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com psoriase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI <50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento ≥ 10% da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24^a semana 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Psoríase nos Estudos 2, 3 e 4

Resposta (%)	Estudo 2				Estudo 3				Estudo 4			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	Enbrel			Placebo n = 193 sem. 12	Enbrel			Placebo n = 46 sem. 12	Enbrel		
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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI $\geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbação da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12^a e a 36^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais adequada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos antietanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo a longo prazo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

Adultos

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg•h/l vs 316 mg•h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$),

respectivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de 466 µg.h/ml e de 474 µg.h/ml para 50 mg de Enbrel uma vez por semana (n=154) e 25 mg duas vezes por semana (n=148), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A *clearance* em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)
Sacarose
Trometamol

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (2 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil. O Enbrel é fornecido com seringas pré-cheias contendo água para preparações injetáveis. As seringas são de vidro tipo I. A tampa da seringa contém borracha natural seca (látex) (ver secção 4.4). As embalagens contêm 4 frascos para injetáveis de Enbrel com 4 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4 agulhas, 4 adaptadores de frascos para injetáveis e 8 compressas com álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização Enbrel é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo-clara ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O Enbrel não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, “Instruções de utilização”, são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de Enbrel.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/022

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de fevereiro de 2000

Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose
Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

Cada cartucho para dispensador de dose contém 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

Cada cartucho para dispensador de dose contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Enbrel em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Enbrel pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Enbrel está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O Enbrel isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O Enbrel demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espundilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária ou com contraindicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controlados, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Enbrel deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão do Doente.

O cartucho para dispensador de dose de Enbrel está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg. Estão disponíveis outras apresentações de Enbrel nas dosagens de 10 mg, 25 mg e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de Enbrel é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Enbrel deverá prosseguir até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos a dose de Enbrel é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso igual ou superior a 62,5 kg podem ser utilizadas a seringa pré-cheia, a caneta pré-cheia com dose fixa, ou o cartucho para dispensador de dose.

A segurança e eficácia de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é de 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de um registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Enbrel, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deve ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de Enbrel em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Via subcutânea

O conteúdo total (0,5 ml para a dosagem de 25 mg ou 1 ml para a dosagem de 50 mg) do cartucho para dispensador de dose deve ser administrado utilizando o dispositivo injetor SMARTCLIC apenas para injeção subcutânea. Os locais adequados para injeção incluem o abdómen, a parte superior das coxas ou na face externa dos braços, neste último caso, apenas se administrado por um prestador de cuidados.

Enbrel solução injetável em cartucho para dispensador de dose destina-se a uma única utilização juntamente com o dispositivo SMARTCLIC. Após treino adequado da técnica de injeção, os doentes podem autoinjetar-se utilizando o dispositivo SMARTCLIC com o cartucho para dispensador de dose de utilização única, caso o médico considere que é apropriado, e se necessário os doentes serão seguidos clinicamente. O médico deve conversar com o doente sobre qual é a opção injetável mais apropriada.

Para a administração, devem ser seguidas as instruções de utilização que se encontram no final do folheto informativo e no manual do utilizador fornecido com o dispositivo SMARTCLIC (ver secção 6.6). Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepse.

O tratamento com Enbrel não deve ser iniciado em doentes com infecções ativas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados (ou descritos) de forma clara na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infecções antes, durante e após o tratamento com Enbrel, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infecções graves, sépsis, tuberculose e infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de Enbrel (ver secção 4.8). Estas infecções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infecções, deve ser considerado o risco do doente para infecções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com Enbrel devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Enbrel deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infecção grave. A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com infecções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Enbrel em doentes com uma história de infecções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispô-los às infecções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com Enbrel.

Antes de iniciarem o tratamento com Enbrel, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Enbrel não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o Enbrel, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Enbrel deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Enbrel.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o Enbrel. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infecção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Enbrel. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infecção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Enbrel a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infecção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infecção por VHB, o Enbrel deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com Enbrel. O Enbrel deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de Enbrel e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infecções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de Enbrel. Esta associação não

demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Enbrel e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do Enbrel. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A tampa da agulha do cartucho para dispensador de dose contém látex (borracha natural seca) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia existente no cartucho para dispensador de dose contém látex (borracha natural seca). Os doentes ou os prestadores de cuidados devem contactar o médico ou profissional de saúde antes de utilizar Enbrel, caso a tampa da agulha vá ser manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a, alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita ao látex.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com Enbrel, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Enbrel e deve ser considerado o tratamento profilático com imunoglobulina contra o vírus varicela zóster.

A segurança e eficácia do Enbrel em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica ≤ 18 anos de idade) incluindo o Enbrel, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o Enbrel. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com Enbrel casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam Enbrel comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoriase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o Enbrel. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Enbrel. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4.^a semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com Enbrel. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Enbrel pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com Enbrel. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Enbrel que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infecções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Enbrel. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Enbrel deve ser interrompido.

Doenças neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com Enbrel (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante

inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com Enbrel em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Enbrel a indivíduos com doença preexistente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de Enbrel e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de Enbrel, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com Enbrel e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de Enbrel em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de Enbrel em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoriase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Enbrel a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com Enbrel. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de Enbrel no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com Enbrel.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam Enbrel ou placebo para o tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o Enbrel não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam Enbrel foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o Enbrel não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o Enbrel em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com Enbrel, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o Enbrel seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com Enbrel do que no grupo de controlo. O Enbrel não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de Enbrel, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de Fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam Enbrel em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Enbrel (ver Vacinação, acima).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com Enbrel ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com Enbrel e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e de neutropenia do que os doentes tratados com Enbrel (ver secções 4.4 e 4.8). A associação Enbrel e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e Enbrel resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o Enbrel, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com Enbrel ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o Enbrel foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Enbrel e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept ($n=370$) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF ($n=164$) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez ($n=425$) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos ($n=3\ 497$), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com Enbrel durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infecção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Enbrel administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetectáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enbrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a Enbrel. Os antagonistas do TNF, tal como o Enbrel, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com Enbrel. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sépsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de Enbrel, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de Enbrel. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar de reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$) e muito raras ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raras $\geq 1/10\,000, < 1/1000$	Muito raras $< 1/10\,000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sépsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e <i>Legionella</i>)*		Reativação da hepatite B, listeria

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raras < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimmune*		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1000	Muito raras < 1/10 000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoriase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenoides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome lupus-like		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4 114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com Enbrel durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com Enbrel em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com Enbrel. Num grupo de 2 711 doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancros da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7 416 doentes tratados com Enbrel, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoriase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com Enbrel tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs. 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de

3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com Enbrel não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoriase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com Enbrel apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com Enbrel durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sépsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com Enbrel isolado, metotrexato isolado ou Enbrel em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de Enbrel com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoriase em placas tratados com Enbrel e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com Enbrel foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de Enbrel foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com Enbrel em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Enbrel pode aumentar a mortalidade em doentes com sépsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com Enbrel incluindo infeções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*) e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15 402 indivíduos tratados com Enbrel. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com Enbrel (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes

que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Critchidia luciliae* (3% dos doentes tratados com Enbrel comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com Enbrel que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o Enbrel no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biopsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com Enbrel e anacinra comparativamente à utilização isolada de Enbrel e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1 000/mm³). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que se resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infecções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram Enbrel durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com Enbrel em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoriase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoriase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o Enbrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoriase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não

envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois receptores distintos da superfície celular: os receptores de fatores de necrose tumoral (TNFR) de 55 kilodalton (p55) e 75 kilodalton (p75). Ambos os TNFR existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFR solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFR da superfície celular. Receptores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os receptores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus receptores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um receptor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com Enbrel as respostas ACR 20 e ACR 50 foram superiores ao 3.^º e 6.^º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3.^º e 6.^º mês, respetivamente; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3.^º e 6.^º mês, respetivamente; p < 0,01 Enbrel vs. placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram Enbrel atingiram uma resposta ACR 70 ao 3.^º e ao 6.^º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar Enbrel, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3.^º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O Enbrel foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios

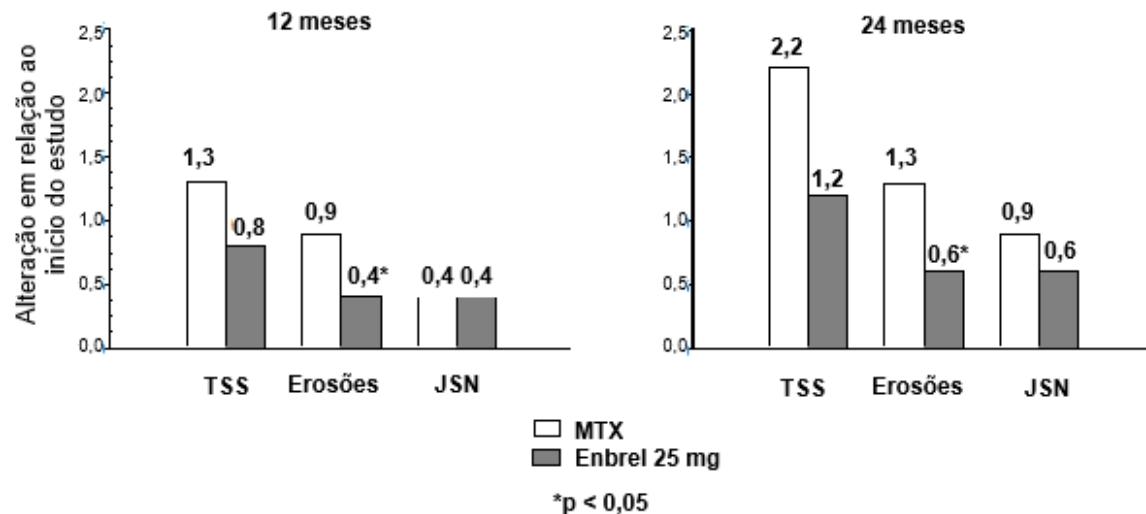
do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com Enbrel, comparativamente com os controlos, ao 3.^º e ao 6.^º mês.

Após a interrupção de Enbrel, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1.^º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com Enbrel após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram Enbrel sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com Enbrel sem interrupção.

A eficácia do Enbrel foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel por via SC duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o Enbrel 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com Enbrel 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2.^º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de Enbrel teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o Enbrel 25 mg. Os resultados são apresentados na figura a seguir.

Progressão radiográfica: Comparação do Enbrel vs. metotrexato em doentes com AR de duração < 3 anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumatismal modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com Enbrel isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 mg a 20 mg por semana, dose mediana de 20 mg) e a associação de Enbrel e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com Enbrel em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24.^a e 52.^a semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

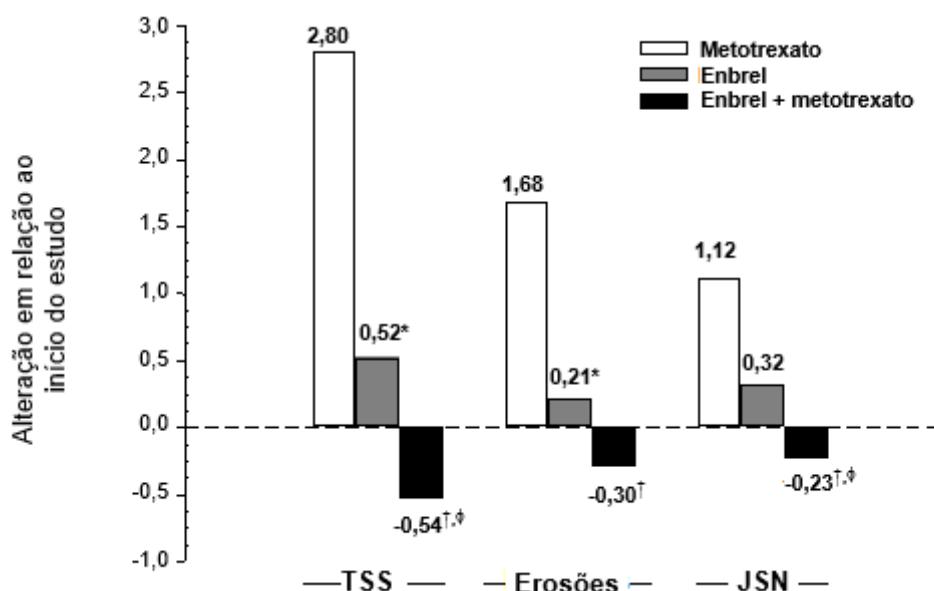
Resultados da eficácia clínica aos 12 meses: comparação do Enbrel vs. metotrexato vs. Enbrel em associação com o metotrexato em doentes com AR com duração de 6 meses a 20 anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
Respostas 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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52. ^a semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52. ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS < 1,6
Valores-p comparativos emparelhados: † = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs. metotrexato e ϕ = p < 0,05 para comparações de Enbrel + metotrexato vs. Enbrel

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com Enbrel do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão radiográfica: Comparação de Enbrel vs. metotrexato vs. Enbrel em associação com metotrexato em doentes com AR com uma duração de 6 meses a 20 anos (resultados após 12 meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel vs. metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs. metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Foram também observadas vantagens significativas com Enbrel em associação com metotrexato comparativamente com Enbrel em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com Enbrel em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de Enbrel em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de Enbrel isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de Enbrel isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de Enbrel (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de Enbrel uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de Enbrel duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com Enbrel foram comparáveis à 8.^a semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16.^a semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes. Constatou-se que uma única injeção de 50 mg/ml de Enbrel era bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoriase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoriase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido

tratados previamente com AINE (86%), DMARD (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há ≥ 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultaçaoos doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte.

Respostas dos doentes com artrite psoriática num ensaio controlado com placebo

Resposta para artrite psoriática	Percentagem de doentes	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Mês 3	15	59 ^b
Mês 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mês 3	4	38 ^b
Mês 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mês 3	0	11 ^b
Mês 6	1	9 ^c
PsARC		
Mês 3	31	72 ^b
Mês 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC, duas vezes por semana

b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo

c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O Enbrel foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença (p < 0,001), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com Enbrel, relativamente ao placebo (p < 0,001).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses é apresentada na tabela a seguir. Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS ≤ 0,5) após 12 meses no grupo de Enbrel foi mais elevada do que no grupo do placebo (73% e 47% respetivamente, p ≤ 0,001). O efeito do Enbrel na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) anual da alteração na pontuação total de Sharp inicial		
Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mês 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com Enbrel resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do Enbrel em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose de 50 mg uma vez por semana. A evidência de eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de Enbrel na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando Enbrel 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com Enbrel. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolumbar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARD, AINE ou corticosteroides puderam continuar a tomar destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquise completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de Enbrel (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria ≥ 20% em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolumbar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

O tratamento com Enbrel resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado com placebo		
	Percentagem de doentes	
Resposta para espondilite 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

Resposta dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado com placebo		
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 os doentes com espondilite anquilosante tratados com Enbrel, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de Enbrel (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs. 25 mg de Enbrel duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINE. No período de dupla ocultação, os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam Enbrel 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por ressonância magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com Enbrel, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela a seguir.

Resposta da eficácia no estudo controlado por placebo da nr-AxSpA: Percentagem de doentes que alcançaram os parâmetros de avaliação

Respostas clínicas em dupla ocultação na semana 12	Placebo N=106 a 109*	Enbrel N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p < 0,001, b:< 0,01 e c:< 0,05, entre Enbrel e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber Enbrel. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com Enbrel (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p < 0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com Enbrel foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O Enbrel demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam Enbrel eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o *New York Radiological Grade* modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com Enbrel em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios New York modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileiteassociada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de Enbrel por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINE. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbação (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de Enbrel. Os doentes com exacerbação repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de Enbrel.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de Enbrel e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de Enbrel.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até

à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com Enbrel (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de Enbrel por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de Enbrel nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de Enbrel versus outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de Enbrel com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de Enbrel foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase 2 em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de Enbrel ($n=57$) ou placebo ($n=55$) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O Enbrel foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de Enbrel duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de Enbrel ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de Enbrel uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com Enbrel apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12.^a semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24.^a semana, 56% dos doentes no grupo tratado com Enbrel tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte.

Respostas dos doentes com psoríase nos estudos 2, 3 e 4

Resposta (%)	Estudo 2-----				Estudo 3-----				Estudo 4-----			
	Placebo n = 166 sem. 12		Enbrel----- 25 mg 50 mg 2 vezes 2 vezes por semana por semana n = 16 n = 16 16 16 4 4 se se se se m. m. m. m. 12 24 ^a 12 24 ^a		Placebo n = 193 sem. 12		Enbrel----- 25 mg 50 mg 2 vezes 2 vezes por semana por semana n = 196 n = 196 sem. sem. 12 12		Placebo n = 46 sem. 12		Enbrel----- 50 mg 50 mg 1 vez por semana n = 96 n = 90 sem. sem. 12 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 , limpo ou quase limpo	5	34 *	39 *	49	55	4	39*	57*	4	39*	64	

*p ≤ 0,0001 comparativamente ao placebo

Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com Enbrel 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou Enbrel apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24.^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI ≥ 150%) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24.^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbação da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com Enbrel em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3, a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12.^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36.^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo, a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12.^a e a 36.^a semana.

No estudo 4, o grupo tratado com Enbrel teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12.^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24.^a semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais Enbrel foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o Enbrel

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos a longo prazo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo a longo prazo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do Enbrel foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de Enbrel por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar Enbrel ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ≥ 30% em pelo menos três de seis e agravamento ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento ≥ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ≥ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com Enbrel tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram Enbrel e de 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar Enbrel continuaram a melhorar do 3.º até ao 7.º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber Enbrel até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infecções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de Enbrel em monoterapia (n=103), Enbrel em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infecções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infecções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar Enbrel activamente, 7 (6%) tinham suspenso o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar Enbrel (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar Enbrel activamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como ≥ 30% de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com ≥ 30% de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do Enbrel foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com Enbrel, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com Enbrel. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoriase em placas

A eficácia de Enbrel foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoriase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3, com envolvimento de ≥ 10% de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar Enbrel apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 semanas na psoríase em placas em pediatria

	Enbrel 0,8 mg/kg uma 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 “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: *sPGA*-static Physician Global Assessment

a: p < 0,0001 comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para Enbrel. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de Enbrel 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com Enbrel foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de Enbrel por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram C_{\max} de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{\min} de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs. 316 mg.h/l para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=21$) vs. 25 mg de Enbrel duas vezes por semana ($n=16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUC do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para 50 mg de Enbrel uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs. tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do Enbrel em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliada a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da clearance sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Compromisso hepático

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com Enbrel na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de Enbrel duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da clearance (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às

observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com Enbrel não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o Enbrel mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com Enbrel devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

Enbrel não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2 000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1 000 mg/kg. Enbrel não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Cloridrato de L-arginina
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

O Enbrel pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até quatro semanas, após o qual, não deverá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Manter os cartuchos para dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

Cartucho para dispensador de dose com uma seringa pré-cheia de Enbrel 25 mg integrada. A seringa pré-cheia dentro do cartucho para dispensador de dose é fabricada em vidro tipo 1 transparente com uma agulha de calibre 27 de aço inoxidável, tampa rígida da agulha e rolha de borracha. A tampa rígida da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

As embalagens contêm 4, 8 ou 24 cartuchos para dispensador de dose de Enbrel com 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

Cartucho para dispensador de dose com uma seringa pré-cheia de Enbrel 50 mg integrada. A seringa pré-cheia dentro do cartucho para dispensador de dose é fabricada em vidro tipo 1 transparente com uma agulha de calibre 27 de aço inoxidável, tampa rígida da agulha e rolha de borracha. A tampa rígida da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

As embalagens contêm 2, 4 ou 12 cartuchos para dispensador de dose de Enbrel com 4, 8 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manuseamento

Antes da administração deve permitir-se que os cartuchos para dispensador de dose de Enbrel atinjam a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida enquanto o cartucho para dispensador de dose equilibra à temperatura ambiente. Observando através da janela de inspeção, a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou praticamente translúcidas.

No folheto informativo e no manual do utilizador fornecido com o dispositivo SMARTCLIC são fornecidas instruções completas para a preparação e a administração do cartucho para dispensador de dose de Enbrel.

Este medicamento (cartucho para dispensador de dose) destina-se apenas a uma única utilização juntamente com o dispositivo SMARTCLIC.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose
EU/1/99/126/027
EU/1/99/126/028
EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose
EU/1/99/126/030
EU/1/99/126/031
EU/1/99/126/032

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de fevereiro de 2000
Data da última renovação: 26 de novembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de etanercept em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a reduzir o risco de infecções graves e a garantir a rastreabilidade do medicamento etanercept.

O titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro no qual o etanercept é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever o etanercept e todos os doentes que se espera que venham a utilizar o etanercept tenham acesso a/recebam os seguintes materiais educacionais:

Cartão do doente

- Os cartões do doente são fornecidos aos médicos que prescrevem etanercept para distribuição aos doentes que recebem etanercept. Este cartão fornece as seguintes informações de segurança importantes para os doentes:
 - O tratamento com etanercept pode aumentar o risco de infecção
 - Os sinais ou sintomas destas preocupações de segurança e quando procurar assistência de um profissional de saúde
 - Instruções para registar o nome comercial e o número do lote do medicamento para garantir a rastreabilidade
 - Dados de contacto do prescritor de etanercept

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/002****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 25 mg pó para solução injetável
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de Enbrel contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Pó: Manitol, sacarose e trometamol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
4 frascos para injetáveis de pó.
8 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Após a preparação da solução de Enbrel recomenda-se a sua utilização imediata (até um máximo de 6 horas).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para administrar o Enbrel irá necessitar ainda de 1 ml de água para preparações injetáveis e uma seringa

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

enbrel 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – EU/1/99/126/002

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 25 mg pó para injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PARTE DE TRÁS DO TABULEIRO – EU/1/99/126/002

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg pó para solução injetável
etanercept

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - EU/1/99/126/003-005

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg pó e solvente para solução injetável
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de Enbrel contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:
Pó: Manitol, sacarose e trometamol.
Solvante: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

4 frascos para injetáveis de pó
4 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
4 agulhas de aço inoxidável para injeção
4 adaptadores para os frascos para injetáveis
8 compressas com álcool

8 frascos para injetáveis de pó
8 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
8 agulhas de aço inoxidável para injeção
8 adaptadores para os frascos para injetáveis
16 compressas com álcool

24 frascos para injetáveis de pó
24 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
24 agulhas de aço inoxidável para injeção
24 adaptadores para os frascos para injetáveis
48 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Após a preparação da solução de Enbrel recomenda-se a sua utilização imediata (até um máximo de 6 horas).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/003 4 frascos para injetáveis
EU/1/99/126/004 8 frascos para injetáveis
EU/1/99/126/005 24 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

enbrel 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – EU/1/99/126/003-005

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 25 mg pó para injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA – EU/1/99/126/003-005

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Enbrel
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PARTE DE TRÁS DO TABULEIRO – EU/1/99/126/003-005

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg pó e solvente para solução injetável
etanercept

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Seringa pré-cheia 25 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de Enbrel contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

4 compressas com álcool

8 seringas pré-cheias

8 compressas com álcool

12 seringas pré-cheias

12 compressas com álcool

24 seringas pré-cheias

24 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

Injetar lentamente, num ângulo de 45º a 90º com a pele.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/013, 4 seringas pré-cheias
EU/1/99/126/014, 8 seringas pré-cheias
EU/1/99/126/015, 24 seringas pré-cheias
EU/1/99/126/026, 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

enbrel 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Seringa pré-
cheia 25 mg)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 25 mg injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg/0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/016-018 (Seringa pré-cheia 50 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de Enbrel contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias
2 compressas com álcool

4 seringas pré-cheias
4 compressas com álcool

12 seringas pré-cheias
12 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

Injetar lentamente, num ângulo de 45º a 90º com a pele.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/016, 2 seringas pré-cheias
EU/1/99/126/017, 4 seringas pré-cheias
EU/1/99/126/018, 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

enbrel 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – EU/1/99/126/016-018 (Seringa pré-cheia 50 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 50 mg injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/019-021 (Caneta pré-cheia 50 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de Enbrel contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (MYCLIC)

2 canetas pré-cheias MYCLIC
2 compressas com álcool

4 canetas pré-cheias MYCLIC
4 compressas com álcool

12 canetas pré-cheias MYCLIC
12 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/019, 2 canetas pré-cheias
EU/1/99/126/020, 4 canetas pré-cheias
EU/1/99/126/021, 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

enbrel 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA – EU/1/99/126/019-021 (Caneta pré-cheia 50 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1 ml

6. OUTROS

MYCLIC

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de Enbrel contém 10 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:
Pó: Manitol, sacarose e trometamol.
Solvante: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

4 frascos para injetáveis de pó
4 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
4 agulhas de aço inoxidável para injeção
4 adaptadores para os frascos para injetáveis
8 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

O frasco para injetáveis de 10 mg é para crianças a quem foi prescrita a dose de 10 mg ou inferior.
Siga as instruções dadas pelo médico.

Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser eliminada.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Após a preparação da solução de Enbrel recomenda-se a sua utilização imediata (até um máximo de 6 horas).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/022

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

enbrel 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 10 mg pó para injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA – EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Enbrel
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PARTE DE TRÁS DO TABULEIRO – EU/1/99/126/022 (Para uso pediátrico)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/023-025 (Caneta pré-cheia 25 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de Enbrel contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (MYCLIC)

4 canetas pré-cheias MYCLIC
4 compressas com álcool

8 canetas pré-cheias MYCLIC
8 compressas com álcool

24 canetas pré-cheias MYCLIC
24 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/023, 4 canetas pré-cheias

EU/1/99/126/024, 8 canetas pré-cheias

EU/1/99/126/025, 24 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

enbrel 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA – EU/1/99/126/023-025 (Caneta pré-cheia 25 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg/0,5 ml

6. OUTROS

MYCLIC

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - EU/1/99/126/027-029 (Cartucho para dispensador de dose de 25 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cartucho para dispensador de dose de Enbrel contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho para dispensador de dose

4 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

8 compressas com álcool

8 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

16 compressas com álcool

24 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

48 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o medicamento do frigorífico).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Consultar o folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter os cartuchos para dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/027 4 cartuchos para dispensador de dose

EU/1/99/126/028 8 cartuchos para dispensador de dose

EU/1/99/126/029 24 cartuchos para dispensador de dose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

enbrel 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EU/1/99/126/030-032 (Cartucho para dispensador de dose de 50 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cartucho para dispensador de dose de Enbrel contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do Enbrel são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho para dispensador de dose

2 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

4 compressas com álcool

4 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

8 compressas com álcool

12 cartuchos para dispensador de dose de utilização única apenas para utilização no dispositivo SMARTCLIC

24 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o medicamento do frigorífico).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Consultar o folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter os cartuchos para dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/126/030 2 cartuchos para dispensador de dose

EU/1/99/126/031 4 cartuchos para dispensador de dose

EU/1/99/126/032 12 cartuchos para dispensador de dose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

enbrel 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enbrel 25 mg injetável

Enbrel 50 mg injetável

etanercept

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

1 ml

6. OUTROS

Extremidade da agulha

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 25 mg pó para solução injetável etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide moderada ou grave**, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial grave** incluindo **espondilite anquilosante grave**, e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade

- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da

hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.

- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancos, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo

medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto, não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial grave incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

O pó deve ser dissolvido antes da utilização. **São fornecidas instruções detalhadas sobre a preparação e administração do Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Reações alérgicas; febre; erupção na pele, comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).

- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoriase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos) .
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes de preparar a solução de Enbrel, o Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

É recomendada a utilização imediata, após a preparação da solução de Enbrel. Contudo, a solução pode ser utilizada no prazo de 6 horas quando conservada a temperaturas até 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas.

Deite fora, cuidadosamente, qualquer solução de Enbrel que não seja administrada no prazo de 6 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 25 mg contém 25 mg de etanercept.

Os outros componentes são:

Pó: Manitol (E421), sacarose e trometamol.

Qual o aspeto de Enbrel e conteúdo da embalagem

O Enbrel 25 mg é fornecido como um pó branco para solução injetável (pó para uso injetável). Cada embalagem contém 4 frascos para injetáveis para dose única e 8 compressas com álcool.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Bélgica

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 SARL,
Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Teléf: +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

Kύπρος
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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

- a. Introdução**
- b. Preparação para a injeção**
- c. Preparação da dose de Enbrel para injeção**
- d. Juntar a água para preparações injetáveis**
- e. Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis**
- f. Escolha do local de injeção**
- g. Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel**
- h. Eliminação do material usado**

a. Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o Enbrel. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto às técnicas de autoadministração ou de administração a uma criança. Não tente administrar uma injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento.

b. Preparação para a injeção

- Lave cuidadosamente as suas mãos.
- Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
- Retire o frasco para injetáveis de Enbrel do frigorífico e coloque-o sobre uma superfície plana.
- Irá necessitar ainda de:

Uma seringa estéril e agulha(s) de 25 gauge x 16 mm ou similar

Um frasco ou ampola de água para preparações injetáveis

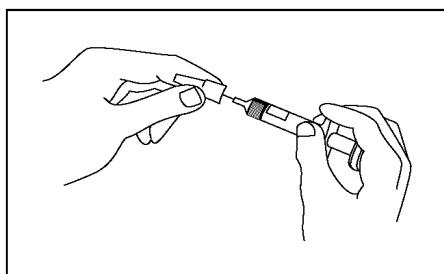
2 compressas com álcool

- Verifique as datas de validade tanto no rótulo do frasco para injetáveis de Enbrel como da água para preparações injetáveis. Estes não devem ser utilizados após o mês e ano indicados.

c. Preparação da dose de Enbrel para injeção

- Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis de Enbrel. **NÃO** retire a tampa cinzenta ou o aro de alumínio à volta do topo do frasco para injetáveis.
- Utilize uma compressa com álcool nova para limpar a tampa cinzenta do frasco para injetáveis de Enbrel. Após estar limpo, não toque na tampa com as mãos.
- Verifique que a seringa tem a agulha colocada; se não sabe adaptar a agulha pergunte ao seu médico ou enfermeiro.
- Retire a proteção da agulha da seringa, puxando-a a direito e firmemente para fora tendo o cuidado de não tocar na agulha ou permitir que a agulha toque em qualquer superfície (ver Figura 1). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a proteção da agulha durante a sua remoção para evitar danificar a agulha.

Figura 1



- Verifique que a seringa contém 1 ml de água para preparações injetáveis.
- Se não sabe encher a seringa pergunte ao seu médico ou enfermeiro.
- Confirme que a seringa não contém bolhas de ar.
- Com o frasco para injetáveis de Enbrel na posição vertical sobre uma superfície lisa, tal como uma mesa, insira a agulha da seringa na vertical através do anel central da tampa cinzenta do frasco para injetáveis (ver Figura 2). Se a agulha estiver corretamente alinhada, deverá sentir uma leve resistência e depois ouvirá "pop" quando a agulha atravessar o centro da tampa de borracha. Observe a extremidade da agulha através da abertura da tampa de borracha (ver Figura 3). Se a agulha não estiver corretamente alinhada vai sentir uma resistência constante à medida que esta atravessa a tampa de borracha e não ouvirá "pop". Não introduza a agulha na diagonal, pois poderá entortá-la e/ou não permitirá que a adição do solvente para dentro do frasco para injetáveis se faça corretamente (ver Figura 4).

Figura 2

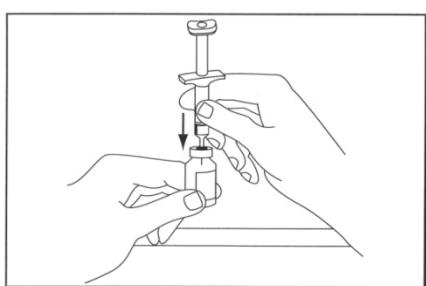


Figura 3

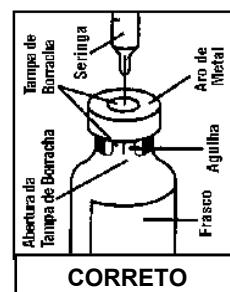
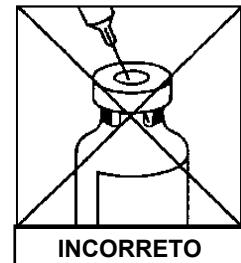


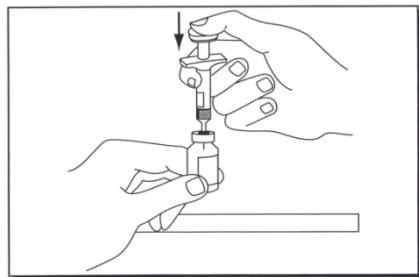
Figura 4



d. Juntar a água para preparações injetáveis

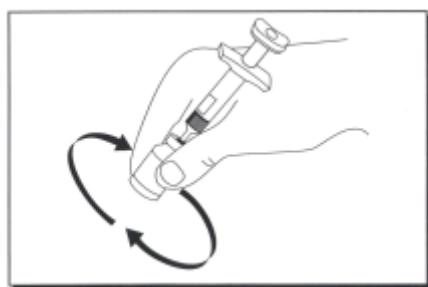
- Empurre o êmbolo para dentro **MUITO LENTAMENTE** até que toda a água para preparações injetáveis esteja no frasco para injetáveis. Tal ajudará a reduzir a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Figura 5).

Figura 5



- Deixe a seringa no local. Mova cuidadosamente o frasco para injetáveis em círculos, algumas vezes, para dissolver o pó (ver Figura 6). **NÃO** agite o frasco. Espere até que todo o pó se dissolva (normalmente menos de 10 minutos). A solução deve ser límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis - isto é normal. **NÃO** utilize o Enbrel se todo o pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver no intervalo de 10 minutos. Recomece com um novo frasco para injetáveis de Enbrel, água para preparações injetáveis, seringa, agulha e compressas.

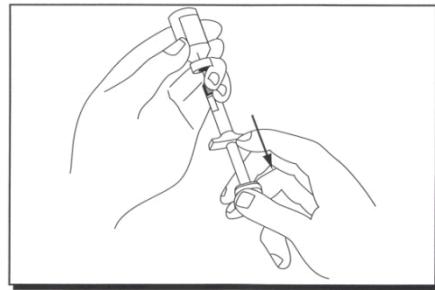
Figura 6



e. Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis

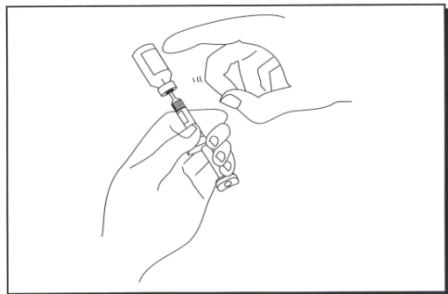
- Com a agulha ainda no frasco para injetáveis, segure o frasco invertido ao nível dos olhos. Puxe o êmbolo para trás lentamente, para introduzir o líquido na seringa (ver Figura 7). À medida que o nível de líquido no frasco para injetáveis desce, pode ser necessário ir retirando parcialmente a agulha a fim de manter a ponta da agulha mergulhada no líquido. Para os doentes adultos, retirar a totalidade do líquido. Para as crianças, retire apenas a quantidade de líquido que o médico lhe indicou.

Figura 7



- Com a agulha ainda dentro do frasco para injetáveis, verifique se a seringa tem bolhas de ar. Dê toques suaves na seringa para que quaisquer bolhas subam para o topo da seringa, próximo da agulha (ver Figura 8). Lentamente pressione o êmbolo para empurrar as bolhas para fora da seringa e para dentro do frasco para injetáveis. Se ao fazer isto, empurrar accidentalmente líquido para dentro do frasco para injetáveis, puxe lentamente o êmbolo para voltar a introduzir o líquido na seringa.

Figura 8



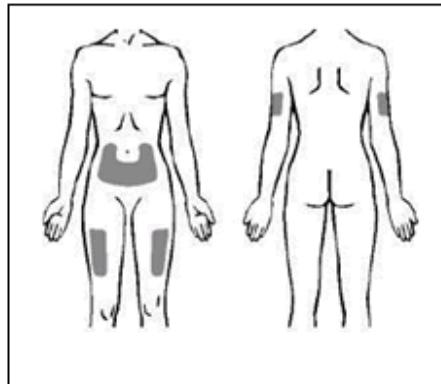
- Puxe a seringa completamente para fora do frasco para injetáveis. Mais uma vez, não toque na agulha ou permita que ela toque em qualquer superfície.

(Nota: Após ter completado estes passos, pode permanecer uma pequena quantidade de líquido no frasco para injetáveis. Isto é normal.)

f. Escolha do local de injeção

- Os três locais recomendados para a administração da injeção de Enbrel incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 9). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 9

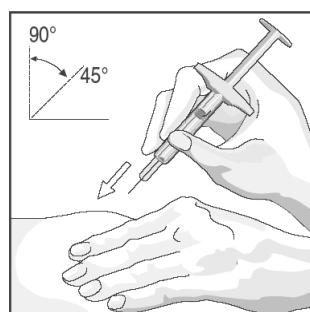


- Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. Não administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódos negras, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeções anteriores.)
- Se tiver psoríase ou se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

g. Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel

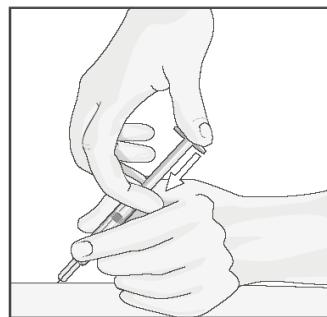
- a. Esfregue o local onde vai administrar o Enbrel com uma compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
 - Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
 - Com um movimento curto e rápido, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 10). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 10



- Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 11).

Figura 11



- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida.
- Pressione com uma bola de algodão no local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue. **NÃO** fricione o local de injeção. Se desejar, pode colocar um penso rápido.

h. Eliminação do material usado

- A seringa e a agulha **NUNCA** devem ser reutilizadas. **Nunca** volte a tapar a agulha. Rejeite a agulha e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o Enbrel.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 25 mg pó e solvente para solução injetável etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doenças que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide moderada ou grave**, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial grave** incluindo **espondilite anquilosante grave**, e na **psoríase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoriase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Látex:** a ponta de borracha da seringa é feita de látex (borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a seringa vá ser manuseada por indivíduos com sensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
 - **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
 - **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
 - **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
 - **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

O pó deve ser dissolvido antes da utilização. **São fornecidas instruções detalhadas sobre a preparação e administração do Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna.
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.

- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes de preparar a solução de Enbrel, o Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

É recomendada a utilização imediata, após a preparação da solução de Enbrel. Contudo, a solução pode ser utilizada no prazo de 6 horas quando conservada a temperaturas até 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas.

Deite fora, cuidadosamente, qualquer solução de Enbrel que não seja administrada no prazo de 6 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 25 mg contém 25 mg da substância ativa etanercept.

Os outros componentes são:

Pó: Manitol (E421), sacarose e trometamol.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Enbrel e conteúdo da embalagem

O Enbrel 25 mg é fornecido como um pó branco e solvente para solução injetável (pó para uso injetável). Cada embalagem contém 4, 8 ou 24 frascos para injetáveis, 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4, 8 ou 24 agulhas, 4, 8 ou 24 adaptadores para os frascos para injetáveis e 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Bélgica

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 SARL,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

- a. Introdução**
 - b. Preparação para a injeção**
 - c. Preparação da dose de Enbrel para injeção**
 - d. Juntar o solvente**
 - e. Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis**
 - f. Colocar a agulha na seringa**
 - g. Escolha do local de injeção**
 - h. Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel**
 - i. Eliminação do material usado**
- a. Introdução**

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o Enbrel. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto às técnicas de autoadministração ou de administração a uma criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento.

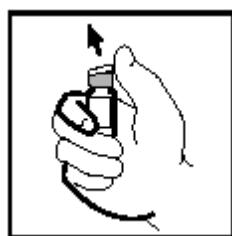
- b. Preparação para a injeção**
- Lave cuidadosamente as suas mãos.
 - Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.

- O tabuleiro-dose deve conter os artigos abaixo mencionados. (Caso contrário, não utilize o tabuleiro-dose e consulte o seu farmacêutico.) Utilize apenas estes artigos. **NÃO** utilize qualquer outra seringa.
 - 1 Frasco para injetáveis de Enbrel*
 - 1 Seringa pré-cheia contendo solvente límpido, incolor (água para preparações injetáveis)*
 - 1 Agulha*
 - 1 Adaptador para o frasco para injetáveis*
 - 2 Compressas com álcool*
- Verifique as datas de validade tanto no rótulo do frasco para injetáveis como no rótulo da seringa. Estes não devem ser utilizados após o mês e ano indicados.

c. **Preparação da dose de Enbrel para injeção**

- Retire o conteúdo do tabuleiro.
- Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis de Enbrel (ver Figura 1). **NÃO** retire a tampa cinzenta ou o aro de alumínio à volta do topo do frasco para injetáveis.

Figura 1

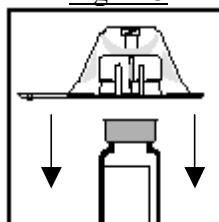


- Utilize uma nova compressa com álcool para limpar a tampa cinzenta do frasco para injetáveis de Enbrel. Após estar limpo, não toque na tampa com as mãos nem permita que a tampa toque em qualquer superfície.
- Coloque o frasco para injetáveis na posição vertical numa superfície limpa e plana.
- Retire o papel da parte de trás da embalagem com o adaptador para o frasco para injetáveis.
- Mantendo o adaptador para o frasco na embalagem de plástico coloque-o no topo do frasco para injetáveis de Enbrel, para que o espigão do adaptador fique centrado com o círculo saliente situado no topo da tampa do frasco para injetáveis (ver Figura 2).
- Com uma das mãos, segure o frasco para injetáveis com firmeza na superfície plana. Com a outra mão, pressione **PARA BAIXO E A DIREITO COM FIRMEZA** a embalagem de plástico do adaptador até sentir que o espigão do adaptador penetra a tampa do frasco para injetáveis e **SINTA E OIÇA A COLOCAÇÃO DO ADAPTADOR** (ver Figura 3). **NÃO** pressione o adaptador para baixo obliquamente (ver Figura 4). É importante que o espigão do adaptador penetre completamente a tampa do frasco para injetáveis.

Figura 2

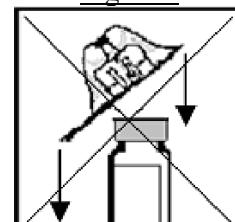


Figura 3



CORRETO

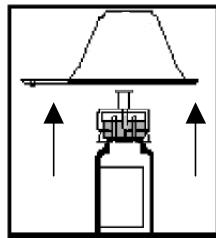
Figura 4



INCORRETO

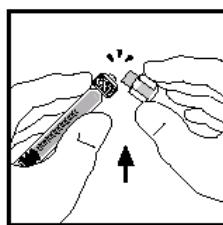
- Enquanto segura o frasco para injetáveis com uma das mãos, retire a embalagem de plástico do adaptador para o frasco (ver Figura 5).

Figura 5



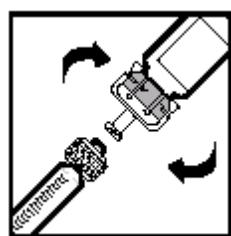
- Retire a extremidade protetora da seringa quebrando a tampa branca ao longo das perfurações. Para tal, segure o rebordo da tampa branca enquanto prende a extremidade da tampa branca com a outra mão e a curva para baixo e depois para cima até partir (ver Figura 6). **NÃO REMOVA o rebordo branco que permanece na seringa.**

Figura 6



- Não utilize a seringa se esta perfuração já estiver partida. Inicie de novo com outro tabuleiro-dose.
- Segurando o tubo de vidro da seringa (não o rebordo branco) numa mão e o adaptador para o frasco para injetáveis (não o frasco) na outra, encaixe a seringa no adaptador para o frasco para injetáveis inserindo a extremidade na abertura e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 7).

Figura 7

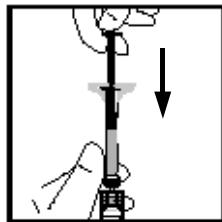


d. Juntar o solvente

- Enquanto segura o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície plana, empurre o êmbolo MUITO LENTAMENTE até que todo o solvente da seringa passe para o frasco para injetáveis. Tal ajudará a reduzir a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Figura 8).

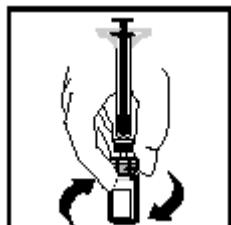
- Depois do solvente ter sido adicionado ao Enbrel, o êmbolo pode mover-se por si próprio. Isto deve-se à pressão do ar e não deve constituir motivo de preocupação.

Figura 8



- Com a seringa ainda fixa, rode suavemente o frasco para injetáveis em círculos, algumas vezes, para dissolver o pó (ver Figura 9). **NÃO** agite o frasco. Aguarde até que todo o pó se dissolva (normalmente menos de 10 minutos). A solução deve ser límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis - isto é normal. **NÃO** utilize o Enbrel se todo o pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver no intervalo de 10 minutos. Recomece com outro tabuleiro-dose.

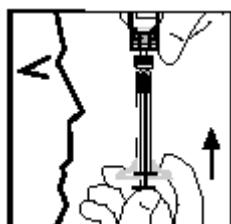
Figura 9



e. Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis

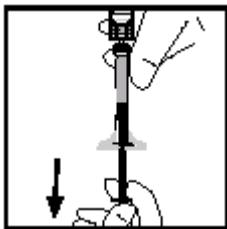
- Com a seringa ainda fixa ao frasco para injetáveis e ao adaptador para o frasco, segure o frasco invertido ao nível dos olhos. Empurre o êmbolo totalmente para dentro da seringa (ver Figura 10).

Figura 10



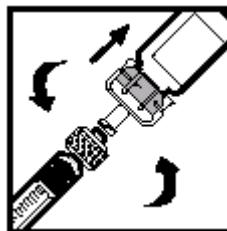
- Em seguida, puxe o êmbolo para trás lentamente de modo a introduzir o líquido na seringa (ver Figura 11). Para os doentes adultos, retirar a totalidade do líquido. Para as crianças, retire apenas a quantidade de líquido que o médico lhe indicou. Após ter retirado o Enbrel do frasco para injetáveis, poderá ter algum ar na seringa. Não se preocupe porque este ar será retirado num passo mais adiante.

Figura 11



- Com o frasco para injetáveis virado ao contrário desenrosque a seringa do adaptador para o frasco rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (ver Figura 12).

Figura 12



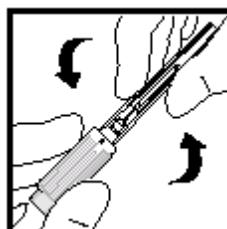
- Coloque a seringa cheia na superfície limpa e plana. Certifique-se que a extremidade não toca em nada. Seja cuidadoso para não empurrar o êmbolo.

(Nota: Após ter completado estes passos, pode permanecer uma pequena quantidade de líquido no frasco para injetáveis. Isto é normal.)

f. Colocar a agulha na seringa

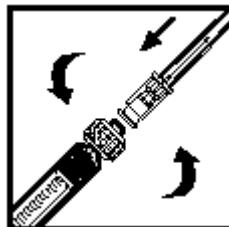
- A agulha foi colocada numa proteção de plástico para se manter estéril.
- Para abrir a proteção de plástico, segure a extremidade curta e larga com uma das mãos. Coloque a outra mão na porção mais comprida da proteção.
- Para quebrar o selo,曲re a extremidade mais larga para baixo e depois para cima até quebrar (ver Figura 13).

Figura 13



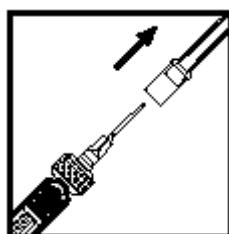
- Quando o selo estiver quebrado, retire a extremidade curta e larga da proteção de plástico.
- A agulha permanecerá na parte comprida da proteção de plástico.
- Enquanto segura a agulha e a proteção com uma das mãos, pegue na seringa e insira a sua extremidade no orifício da agulha.
- Fixe a seringa à agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 14).

Figura 14



- Retire cuidadosamente a proteção de plástico da agulha puxando-a a direito e firmemente para fora, tendo o cuidado de não tocar na agulha ou permitir que a agulha toque em qualquer superfície (ver Figura 15). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a proteção da agulha durante a sua remoção para evitar danificar a agulha.

Figura 15



- Enquanto segura a seringa na posição vertical, retire quaisquer bolhas de ar empurrando lentamente o êmbolo até o ar ser retirado (ver Figura 16).

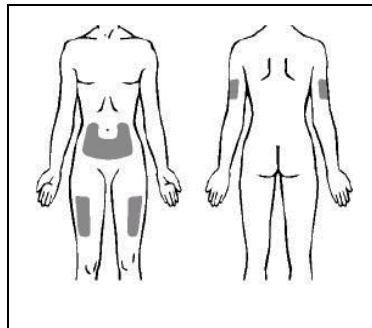
Figura 16



g. Escolha do local de injeção

- Os três locais recomendados para a administração da injeção de Enbrel incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 17). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 17

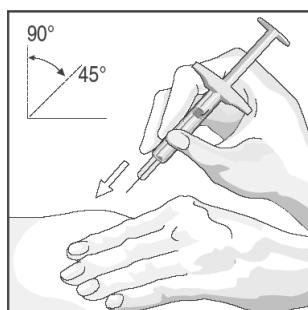


- Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. **NÃO** administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódos negras, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeções anteriores.)
- Se tiver psoríase ou se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

h. Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel

- a. Esfregue o local onde vai administrar o Enbrel com uma compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
- Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
- Com um movimento curto e rápido, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 18). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 18



- Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida,

empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 19).

Figura 19



- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida.
- Pressione com uma bola de algodão no local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma leve perda de sangue. **NÃO** fricione o local de injeção. Se desejar, pode colocar um penso rápido.
 - i. **Eliminação do material usado**
 - A seringa e as agulhas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Rejeite as agulhas e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o Enbrel.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide moderada ou grave**, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial grave** incluindo **espondilite anquilosante grave**, e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoriase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.

- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
 - **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** A proteção da agulha é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a proteção da agulha seja manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor, informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

- **Crianças e adolescentes**

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel.

Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o seu médico antes de receber, ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Enbrel contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

A seringa pré-cheia está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre a administração do Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”. Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados pode indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancos podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ouvisão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na seringa pré-cheia, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a seringa do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

O Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução, fornecendo 25 mg de etanercept.

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 1,0 ml de solução, fornecendo 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Enbrel e conteúdo da embalagem

Enbrel 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

O Enbrel é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro (solução injetável). Cada embalagem contém 4, 8, 12 ou 24 seringas pré-cheias e 4, 8, 12 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Enbrel 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

O Enbrel é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro (solução injetável). Cada embalagem contém 2, 4 ou 12 seringas pré-cheias e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

Introdução

Passo 1: Preparação para a injeção

Passo 2: Escolha do local de injeção

Passo 3: Administração da solução de Enbrel

Passo 4: Eliminação do material usado

Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o Enbrel. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto às técnicas de autoadministração ou de administração a uma criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

A solução de Enbrel não deve ser misturada com qualquer outro medicamento antes da administração.

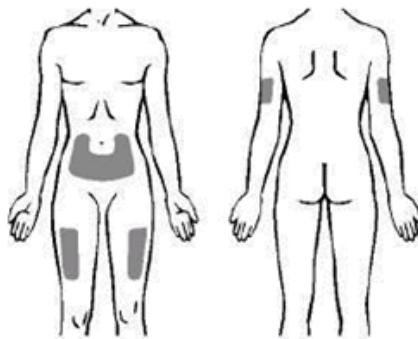
Passo 1: Preparação para a injeção

1. Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
2. Retire do frigorífico a embalagem de Enbrel contendo as seringas pré-cheias e coloque-a na superfície de trabalho plana. A partir de um dos cantos superiores, puxe a tampa de papel da parte superior e dos lados do tabuleiro. Retire uma seringa pré-cheia e uma compressa com álcool e coloque-as na superfície de trabalho. Não agite a seringa pré-cheia de Enbrel. Dobre a tampa de papel sobre o tabuleiro e coloque no frigorífico a embalagem contendo qualquer seringa pré-cheia restante. Consulte a secção 5 para instruções de como conservar o Enbrel. Se tiver quaisquer dúvidas acerca da conservação, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para mais instruções.
3. **Aguarde 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel na seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. NÃO remova a proteção da agulha enquanto aguarda que a solução atinja a temperatura ambiente.** Ao aguardar que a solução atinja a temperatura ambiente poderá tornar a administração mais confortável para si. Não aqueça o Enbrel de qualquer outra forma (por exemplo não aqueça no micro-ondas ou em água quente).
4. Reúna os restantes artigos de que necessita para a injeção. Estes incluem a compressa com álcool da embalagem de Enbrel e uma bola de algodão ou gaze.
5. Lave as mãos com água morna e sabão.
6. Inspecione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução da solução, consulte o seu farmacêutico.

Passo 2: Escolha do local de injeção

1. Os três locais recomendados para a administração da injeção de Enbrel utilizando uma seringa pré-cheia incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 1). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 1.



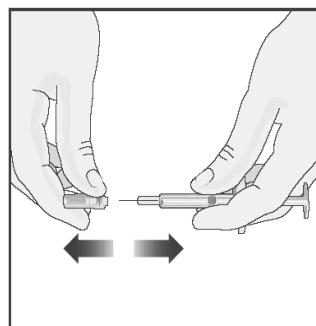
2. Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. Não administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódoas negras, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeção anteriores).
3. Se tiver psoríase ou se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

Passo 3: Administração da solução de Enbrel

1. Esfregue o local onde vai administrar o Enbrel com a compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
2. Retire a seringa pré-cheia da superfície de trabalho plana. Remova a proteção da agulha puxando-a firmemente e a direito para fora da seringa (ver Figura 2). **Tenha o cuidado de não dobrar ou torcer a proteção, durante a remoção, para evitar danificar a agulha.**

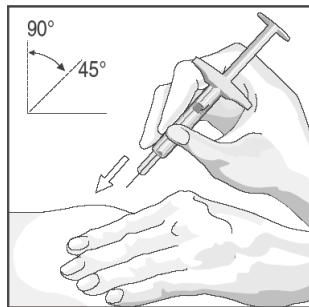
Quando remover a proteção da agulha pode pingar líquido da ponta da agulha; isto é normal. Não toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície. Não toque ou bata no êmbolo. Tal pode causar perda de líquido.

Figura 2.



3. Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
4. Com um movimento rápido e curto introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 3). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 3.



5. Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 4).

Figura 4.



6. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida. Pode ocorrer uma leve perda de sangue no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção durante 10 segundos. Não fricione o local de injeção. Se necessário pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.

Passo 4: Eliminação do material usado

- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma administração única. A seringa e a agulha **NUNCA** devem ser reutilizadas. **NUNCA** volte a tapar a agulha. Rejeite a agulha e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o Enbrel.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide moderada ou grave**, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial grave** incluindo **espondilite anquilosante** grave e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoriase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** A tampa da agulha da caneta MYCLIC é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a tampa da agulha seja manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor, informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Enbrel contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

O seu médico prescreveu-lhe a dosagem de 25 mg de Enbrel. Está disponível uma dosagem de 50 mg para administração de doses de 50 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre como administrar Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”. Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ouvisão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos) .
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células

brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infeção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na caneta pré-cheia MYCLIC, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel na caneta atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

O Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na caneta através da janela de inspeção transparente. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada caneta pré-cheia MYCLIC contém 25 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Enbrel e conteúdo da embalagem

O Enbrel é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia (MYCLIC) (solução injetável). A caneta MYCLIC contém uma solução injetável límpida, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro. Cada embalagem contém 4, 8 ou 24 canetas pré-cheias e 4, 8 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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
Tel: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

Enbrel 25 mg solução injetável em caneta pré-cheia
(etanercept)
Apenas para injeção subcutânea

Introdução

- As instruções a seguir explicam como utilizar a caneta MYCLIC para injetar Enbrel.
- Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo.
- O seu profissional de saúde irá ensinar-lhe a injetar Enbrel. Não tente administrar uma injeção até ter a certeza de que comprehende como se deve utilizar a caneta MYCLIC corretamente.
- Caso tenha dúvidas sobre o modo de injetar, peça ajuda ao seu profissional de saúde.

A caneta pré-cheia MYCLIC

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

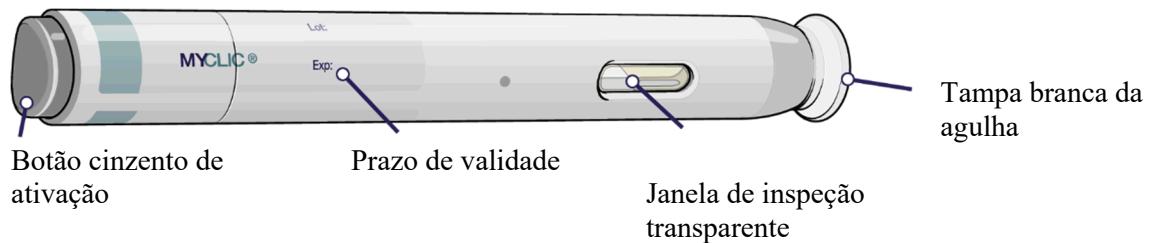
Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

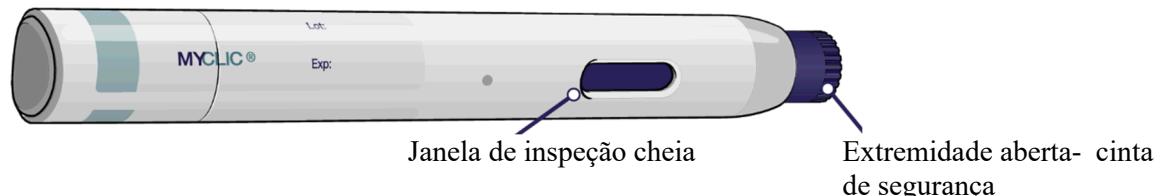
Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

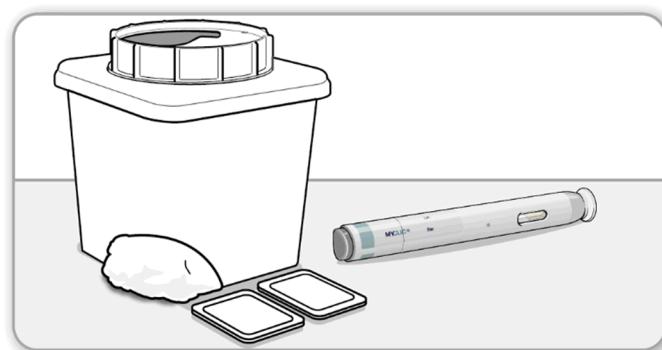
Antes da injeção



Após a injeção

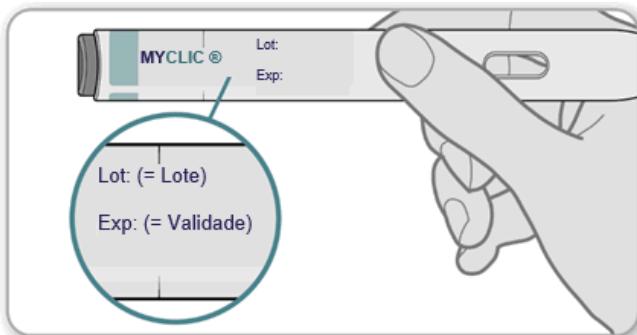


Passo 1 Preparação para uma injeção de Enbrel



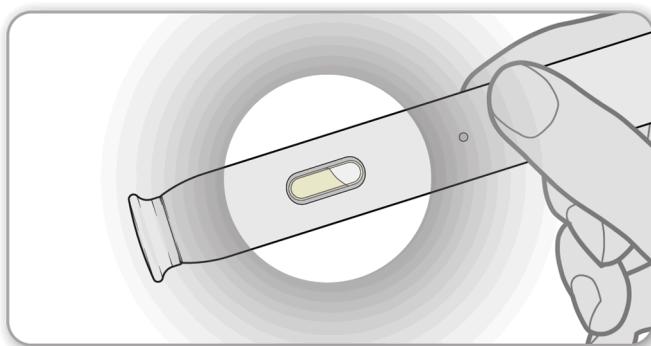
- **Reúna** os seguintes materiais para cada injeção numa superfície plana, limpa e bem iluminada:
 - Uma caneta pré-cheia MYCLIC.
 - Uma compressa com álcool.
 - Um recipiente para resíduos médicos cortantes apropriado (não incluído).
 - Bolas de algodão ou compressas de gaze limpas (não incluídas).
- **Não** agite a caneta.
- **Não** retire a tampa branca até ter indicação para tal.
- Para que a injeção seja mais confortável, deixe a caneta à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos, com a tampa branca colocada.
- **Não** utilize outro método para aquecer a caneta.

Passo 2 Verifique o prazo de validade e a dose no rótulo



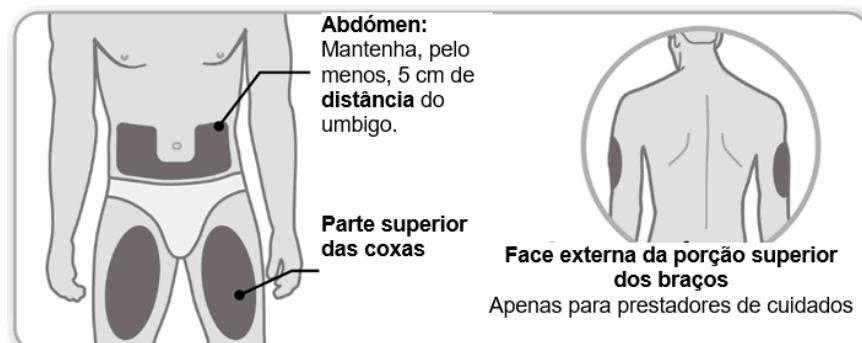
- **Verifique** o prazo de validade (mês/ano) no rótulo da caneta.
- **Certifique-se** de que a dose indicada no rótulo da caneta é a correta.
- Se o prazo de validade tiver expirado ou se não for a dose que lhe foi receitada, **não** utilize a caneta e contacte o seu profissional de saúde para obter assistência.

Passo 3 Inspecione o medicamento



- **Inspecione** o medicamento existente na caneta, olhando através da janela de inspeção transparente. A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase translúcidas. Esta aparência é normal para o Enbrel.
- **Não** utilize o medicamento se este estiver descolorido, turvo ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto ao aspetto do medicamento, contacte o seu profissional de saúde para obter assistência.
- **Nota:** poderá ver uma bolha de ar na janela. Considere como normal.

Passo 4 Escolha e limpe o local de injeção

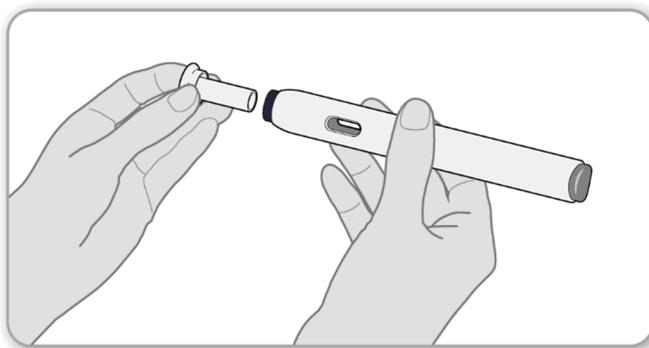


- **Escolha** um local de injeção na parte da frente da zona superior média da coxa ou numa zona da barriga a, pelo menos, 5 cm de distância do umbigo. Se a injeção for administrada por um

prestashop de cuidados, a face externa da parte de trás da porção superior do braço também poderá ser utilizada.

- **Cada** injeção deve ser administrada a, pelo menos, 3 cm de distância do último local de injeção. **Não** injete em pele sensível, com nódoas negras ou dura. Evite zonas com cicatrizes e estrias. Se tem psoríase, **não** injete diretamente em pele com pápulas, espessa, vermelha ou escamosa.
- **Limpe** o local de injeção com água e sabão ou, se for conveniente, com uma compressa com álcool.
- **Deixe** o local secar ao ar. **Não** toque, agite o ar ou sopre no local de injeção limpo.

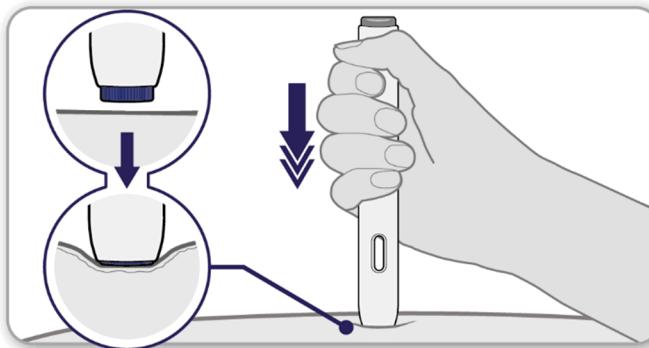
Passo 5 Retire a tampa da agulha



- **Retire** a tampa branca da agulha puxando-a a direito. **Não** sobre a tampa enquanto a está a retirar.
- **Não** volte a colocar a tampa assim que a tiver retirado.
- Após ter retirado a tampa, verá uma cinta de segurança roxa que se prolonga ligeiramente para fora da extremidade da caneta. **Não** pressione a cinta de segurança com os dedos.
- **Não** utilize a caneta se a deixar cair sem a tampa da agulha colocada.

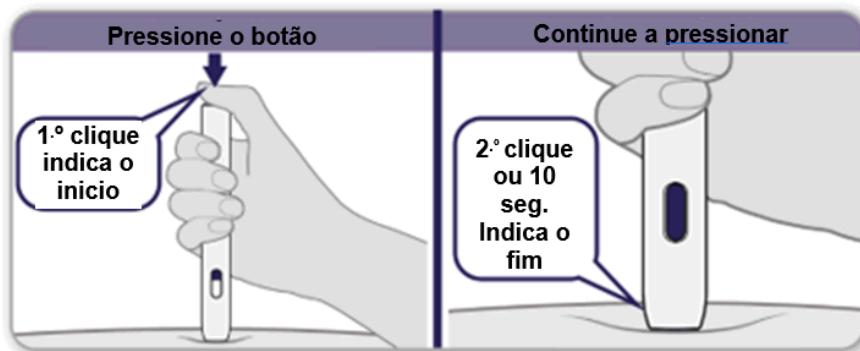
Nota: poderá observar uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.

Passo 6 Empurre a caneta firmemente contra a pele



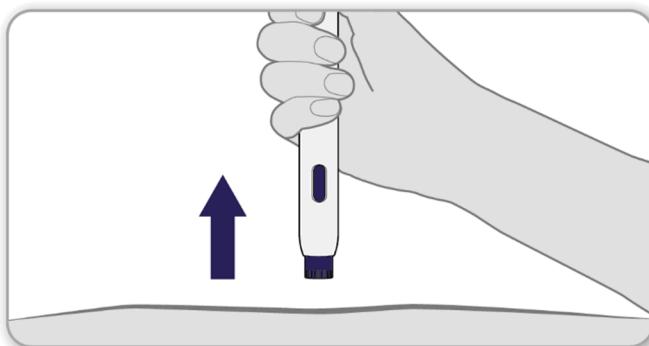
- **Empurre** a extremidade aberta da caneta firmemente contra a pele fazendo um ângulo de 90 graus, de forma a que a cinta de proteção roxa seja empurrada totalmente para dentro da caneta. **Nota:** só vai conseguir pressionar o botão cinzento quando a cinta de proteção roxa estiver totalmente dentro da caneta.
Fazer uma prega ou esticar a pele antes da injeção poderá tornar o local de injeção mais firme, tornando mais fácil carregar no botão de injeção.

Passo 7 Inicie a injeção



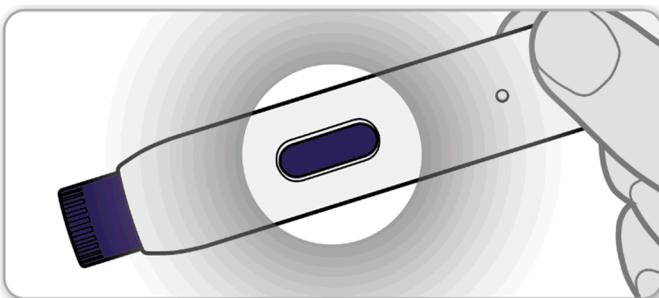
- **Pressione** o botão cinzento até ao fim, altura em que vai ouvir um “**clique**”. O clique significa que a injeção teve início.
- **Continue a segurar** na caneta firmemente contra a pele até ouvir um 2.º “**clique**” ou até terem passado 10 segundos após o primeiro clique (o que ocorrer primeiro).
Nota: se não conseguir iniciar a injeção conforme descrito, pressione a caneta mais firmemente contra a pele e, em seguida, volte a pressionar o botão cinzento.

Passo 8 Retire da pele



- **Retire** a caneta da pele, levantando-a a direito do local de injeção.
- A cinta de segurança roxa surgirá automaticamente para cobrir a agulha.

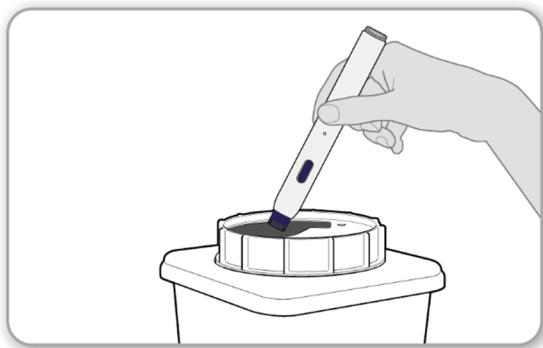
Passo 9 Verifique a janela de inspeção



- **Verifique** a janela de inspeção da caneta. Deve estar completamente roxa.
- Se a janela não estiver roxa, poderá não ter recebido uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde para obter assistência. **Não** tente usar a caneta novamente. **Não** tente usar outra caneta.
- Se notar uma gota de sangue no local de injeção, deve pressionar esse local com uma bola de algodão ou uma gaze durante 10 segundos. **Não** fricione o local de injeção.

Nota: o botão de injeção poderá continuar retraído. Isto é normal.

Passo 10 Eliminação



- **Elimine** a caneta usada de acordo com as instruções do seu profissional de saúde. **Não** tente voltar a tapar a caneta.
- **Não** pressione a extremidade com a cinta de segurança da agulha. Se tiver dúvidas, fale com o seu profissional de saúde.

--Fim das instruções de utilização—

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide moderada ou grave**, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial grave** incluindo **espondilite anquilosante** grave e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** A tampa da agulha da caneta MYCLIC é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a tampa da agulha seja manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor, informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Enbrel contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

O seu médico prescreveu-lhe a dosagem de 50 mg de Enbrel. Está disponível uma dosagem de 25 mg para administração de doses de 25 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre como administrar Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”. Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ouvisão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células

brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infeção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na caneta pré-cheia MYCLIC, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel na caneta atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

O Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na caneta através da janela de inspeção transparente. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada caneta pré-cheia MYCLIC contém 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Enbrel e conteúdo da embalagem

O Enbrel é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia (MYCLIC) (solução injetável). A caneta MYCLIC contém uma solução injetável límpida, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro. Cada embalagem contém 2, 4 ou 12 canetas pré-cheias e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 SARL,
Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

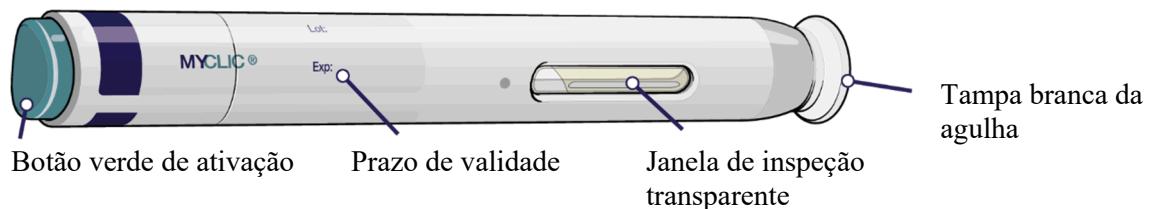
Enbrel 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
(etanercept)
Apenas para injeção subcutânea

Introdução

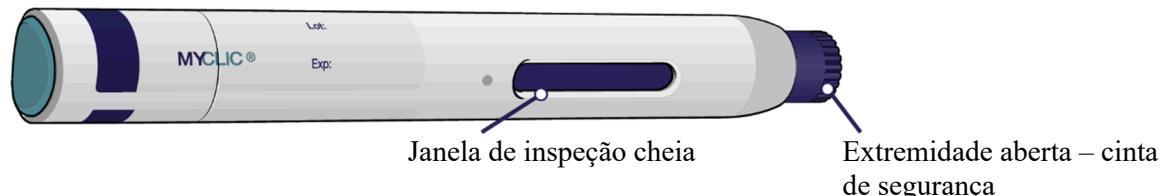
- As instruções a seguir explicam como utilizar a caneta MYCLIC para injetar Enbrel.
- Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo.
- O seu profissional de saúde irá ensinar-lhe a injetar Enbrel. Não tente administrar uma injeção até ter a certeza de que comprehende como se deve utilizar a caneta MYCLIC corretamente.
- Caso tenha dúvidas sobre o modo de injetar, peça ajuda ao seu profissional de saúde.

A caneta pré-cheia MYCLIC

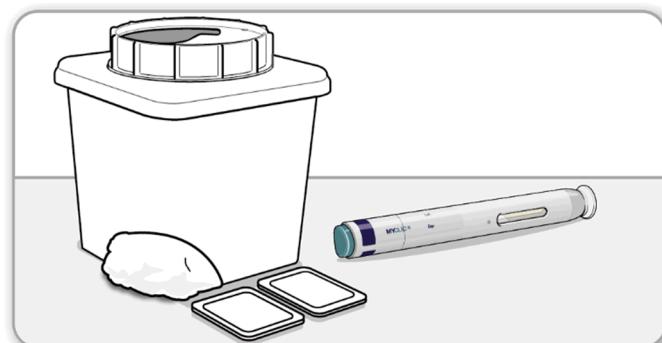
Antes da injeção



Após a injeção

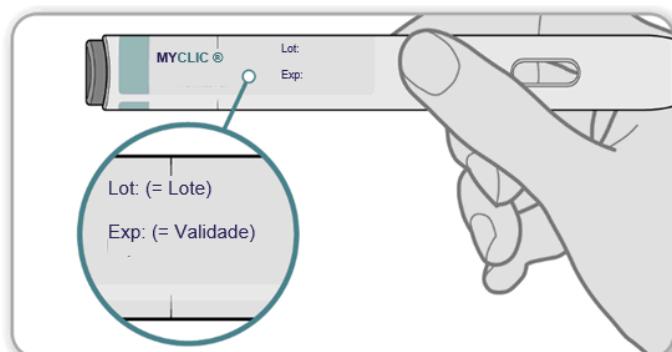


Passo 1 Preparação para uma injeção de Enbrel



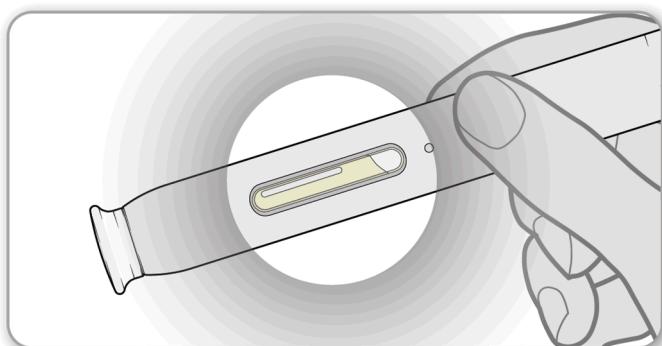
- **Reúna** os seguintes materiais para cada injeção numa superfície plana, limpa e bem iluminada:
 - Uma caneta pré-cheia MYCLIC.
 - Uma compressa com álcool.
 - Um recipiente para resíduos médicos cortantes apropriado (não incluído).
 - Bolas de algodão ou compressas de gaze limpas (não incluídas).
- **Não** agite a caneta.
- **Não** retire a tampa branca até ter indicação para tal.
- Para que a injeção seja mais confortável, deixe a caneta à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos, com a tampa branca colocada.
- **Não** utilize outro método para aquecer a caneta.

Passo 2 Verifique o prazo de validade e a dose no rótulo



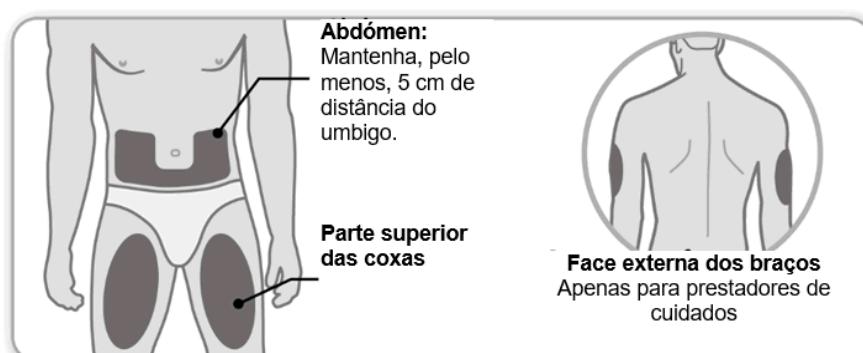
- **Verifique** o prazo de validade (mês/ano) no rótulo da caneta.
- **Certifique-se** de que a dose indicada no rótulo da caneta é a correta.
- Se o prazo de validade tiver expirado ou se não for a dose que lhe foi receitada, **não** utilize a caneta e contacte o seu profissional de saúde para obter assistência.

Passo 3 Inspecione o medicamento



- **Inspecione** o medicamento existente na caneta, olhando através da janela de inspeção transparente. A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase translúcidas. Esta aparência é normal para Enbrel.
- **Não** utilize o medicamento se este estiver descolorido, turvo ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto ao aspeto do medicamento, contacte o seu profissional de saúde para obter assistência.
- **Nota:** poderá ver uma bolha de ar na janela. Considere como normal.

Passo 4 Escolha e limpe o local de injeção

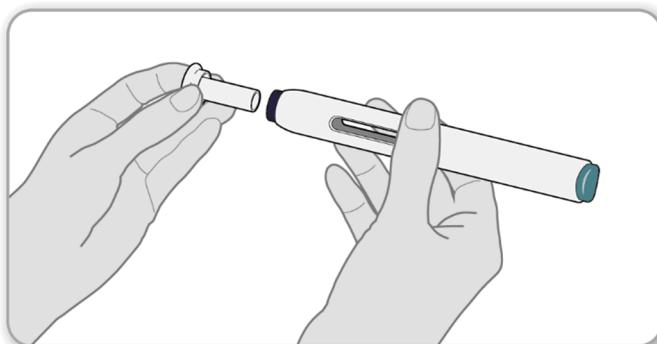


- **Escolha** um local de injeção na parte da frente da zona superior média da coxa ou numa zona da barriga a, pelo menos, 5 cm de distância do umbigo. Se a injeção for administrada por um

prestador de cuidados, a face externa da parte de trás da porção superior do braço também poderá ser utilizada.

- **Cada** injeção deve ser administrada a, pelo menos, 3 cm de distância do último local de injeção. **Não** injete em pele sensível, com nódoas negras ou dura. Evite zonas com cicatrizes e estrias. Se tem psoríase, **não** injete diretamente em pele com pápulas, espessa, vermelha ou escamosa.
- **Limpe** o local de injeção com água e sabão ou, se for conveniente, com uma compressa com álcool.
- **Deixe** o local secar ao ar. **Não** toque, agite o ar ou sopre no local de injeção limpo.

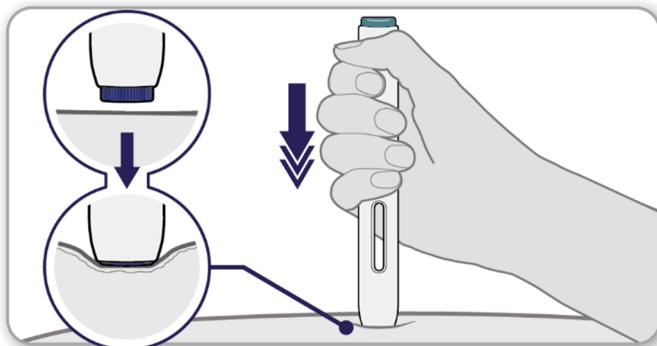
Passo 5 Retire a tampa da agulha



- **Retire** a tampa branca da agulha puxando-a a direito. **Não** sobre a tampa enquanto a está a retirar.
- **Não** volte a colocar a tampa assim que a tiver retirado.
- Após ter retirado a tampa, verá uma cinta de segurança roxa que se prolonga ligeiramente para fora da extremidade da caneta. **Não** pressione a cinta de segurança com os dedos.
- **Não** utilize a caneta se a deixar cair sem a tampa da agulha colocada.

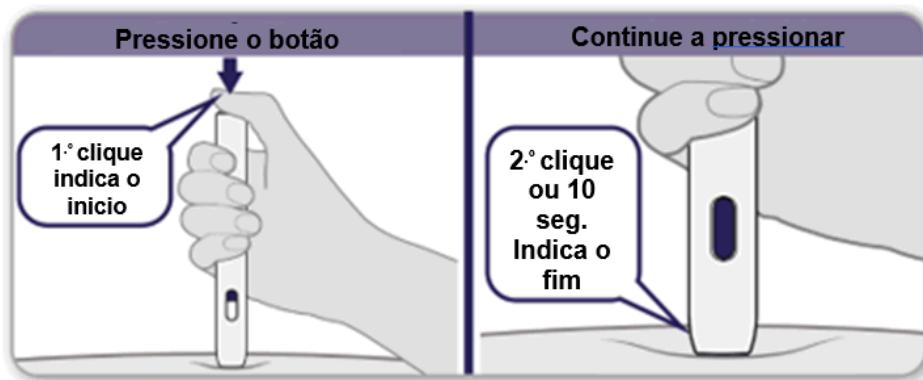
Nota: poderá observar uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.

Passo 6 Empurre a caneta firmemente contra a pele



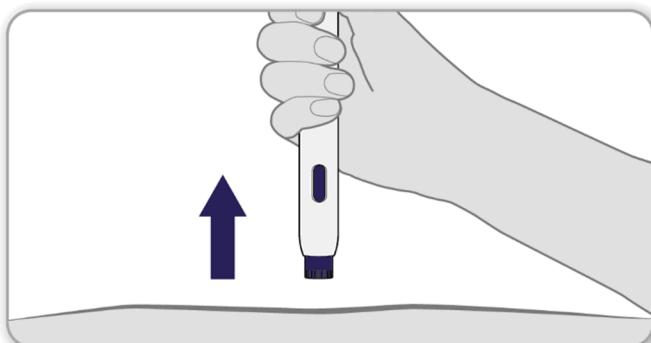
- **Empurre** a extremidade aberta da caneta firmemente contra a pele fazendo um ângulo de 90 graus, de forma a que a cinta de proteção roxa seja empurrada totalmente para dentro da caneta. **Nota:** só vai conseguir pressionar o botão verde quando a cinta de proteção roxa estiver totalmente dentro da caneta.
Fazer uma prega ou esticar a pele antes da injeção poderá tornar o local de injeção mais firme, tornando mais fácil carregar no botão de injeção.

Passo 7 Inicie a injeção



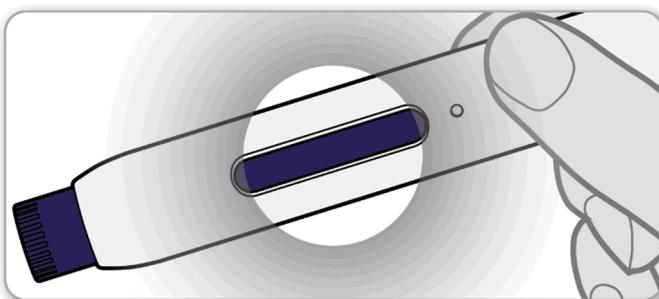
- **Pressione** o botão verde até ao fim, altura em que vai ouvir um “**clique**”. O clique significa que a injeção teve início.
- **Continue a segurar** na caneta firmemente contra a pele até ouvir um 2.º “**clique**” ou até terem passado 10 segundos após o primeiro clique (o que ocorrer primeiro).
Nota: se não conseguir iniciar a injeção conforme descrito, pressione a caneta mais firmemente contra a pele e, em seguida, volte a pressionar o botão verde.

Passo 8 Retire da pele



- **Retire** a caneta da pele, levantando-a a direito do local de injeção.
- A cinta de segurança roxa surgirá automaticamente para cobrir a agulha.

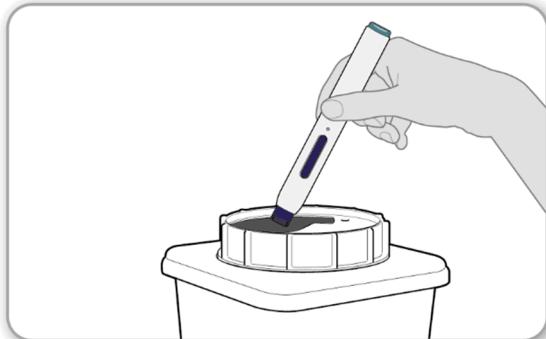
Passo 9 Verifique a janela de inspeção



- **Verifique** a janela de inspeção da caneta. Deve estar completamente roxa.
- Se a janela não estiver roxa, poderá não ter recebido uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde para obter assistência. **Não** tente usar a caneta novamente. **Não** tenta usar outra caneta.

- Se notar uma gota de sangue no local de injeção, deve pressionar esse local com uma bola de algodão ou uma gaze durante 10 segundos. **Não** fricione o local de injeção.
Nota: o botão de injeção poderá continuar retraído. Isto é normal.

Passo 10 Eliminação



- **Elimine** a caneta usada de acordo com as instruções do seu profissional de saúde. **Não** tente voltar a tapar a caneta.
- **Não** pressione a extremidade com a cinta de segurança da agulha. Se tiver dúvidas, fale com o seu profissional de saúde.

--Fim das instruções de utilização--

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que a criança que se encontra ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

O Enbrel pode ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se a criança ao seu cuidado tem alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem na criança reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se a criança tiver uma infecção grave no sangue chamada sepsis ou estiver em risco de a desenvolver. Se não tem a certeza fale com o seu médico.
- se a criança tem uma infecção de qualquer tipo. Se tem dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem na criança reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Látex:** a ponta de borracha da seringa é feita de látex (borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a seringa vá ser manuseada por indivíduos com sensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita ao látex ou quando o Enbrel é administrado nestes indivíduos.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção na criança ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento da criança com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhar a criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se a criança tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez a criança teve tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes da criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem na criança sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódoras negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.

- **Cancro:** Informe o seu médico se a criança tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de Enbrel ser administrado à criança. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor, informe o seu médico se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Por favor, consulte o médico da criança antes da criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. A criança não deve tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Enbrel

Utilização em crianças e adolescentes

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

O frasco para injetáveis de 10 mg é para crianças a quem foi prescrita a dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

O pó deve ser dissolvido antes da utilização. **São fornecidas instruções detalhadas sobre a preparação e administração do Enbrel na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações na criança não lhe administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. Se a criança apresentar algum dos sintomas acima mencionados ele/ela pode estar a ter uma reação alérgica ao Enbrel, por isso deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão

- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem, informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).

- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas): Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura; ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes de preparar a solução de Enbrel, o Enbrel pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico). Este novo prazo de validade não deve exceder o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

É recomendada utilização imediata, após a preparação da solução de Enbrel. No entanto, a solução pode ser utilizada até 6 horas quando conservada a temperatura até 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico contém 10 mg de etanercept. Após reconstituição a solução contém 10 mg/ml de etanercept.

Os outros componentes são:

Pó: Manitol (E421), sacarose e trometamol.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Enbrel e conteúdo da embalagem

Enbrel 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico é fornecido como um pó branco com solvente para solução injetável (pó para uso injetável). Cada embalagem contém 4 frascos para injetáveis, 4 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4 agulhas, 4 adaptadores de frasco e 8 compressas com álcool.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Bélgica

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs-Sint-Amants

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Kύπρος

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

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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções de utilização

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

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

- a. **Introdução**
- b. **Preparação para a injeção**
- c. **Preparação da dose de Enbrel para injeção**
- d. **Juntar o solvente**
- e. **Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis**
- f. **Colocar a agulha na seringa**
- g. **Escolha do local de injeção**
- h. **Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel**
- i. **Eliminação do material usado**

a. Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o Enbrel. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico da criança ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto à técnica correta de administração de uma injeção e à quantidade a administrar à criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

Não misture esta injeção com outros medicamentos na mesma seringa ou frasco para injetáveis. Ver secção 5 para instruções acerca de como conservar o Enbrel.

b. Preparação para a injeção

- Lave cuidadosamente as suas mãos.
- Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
- O tabuleiro-dose deve conter os artigos abaixo mencionados. (Caso contrário, não utilize o tabuleiro-dose e consulte o seu farmacêutico.) Utilize apenas estes artigos. **NÃO** utilize qualquer outra seringa.
 - 1 Frasco para injetáveis de Enbrel
 - 1 Seringa pré-cheia contendo solvente límpido, incolor (água para preparações injetáveis)
 - 1 Agulha
 - 1 Adaptador para o frasco para injetáveis
 - 2 Compressas com álcool
- Verifique as datas de validade tanto no rótulo do frasco para injetáveis como no rótulo da seringa. Estes não devem ser utilizados após o mês e ano indicados.

c. Preparação da dose de Enbrel para injeção

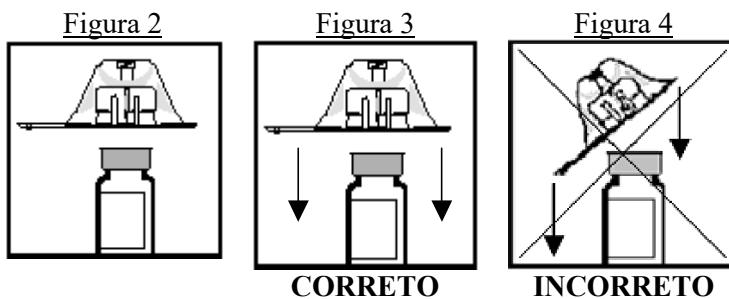
- Retire o conteúdo do tabuleiro.
- Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis de Enbrel (ver Figura 1). **NÃO** retire a tampa cinzenta ou o aro de alumínio à volta do topo do frasco para injetáveis.

Figura 1



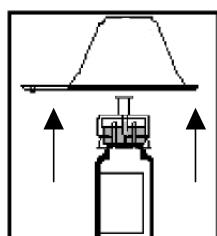
- Utilize uma nova compressa com álcool para limpar a tampa cinzenta do frasco para injetáveis de Enbrel. Após estar limpo, não toque na tampa com as mãos nem permita que a tampa toque em qualquer superfície.
- Coloque o frasco para injetáveis na posição vertical numa superfície limpa e plana.

- Retire o papel da parte de trás da embalagem com o adaptador para o frasco para injetáveis.
- Mantendo o adaptador para o frasco na embalagem de plástico coloque-o no topo do frasco para injetáveis de Enbrel, para que o espigão do adaptador fique centrado com o círculo saliente situado no topo da tampa do frasco para injetáveis (ver Figura 2).
- Com uma das mãos, segure o frasco para injetáveis com firmeza na superfície plana. Com a outra mão, pressione **PARA BAIXO E A DIREITO COM FIRMEZA** a embalagem de plástico do adaptador até sentir que o espigão do adaptador penetra a tampa do frasco para injetáveis e **SINTA E OIÇA A COLOCAÇÃO DO ADAPTADOR** (ver Figura 3). **NÃO** pressione o adaptador para baixo obliquamente (ver Figura 4). É importante que o espigão do adaptador penetre completamente a tampa do frasco para injetáveis.



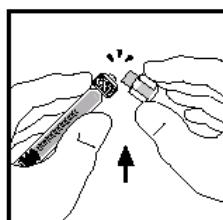
- Enquanto segura o frasco para injetáveis com uma das mãos, retire a embalagem de plástico do adaptador para o frasco (ver Figura 5).

Figura 5



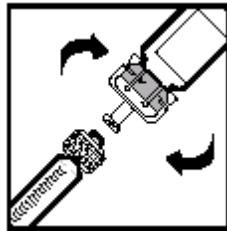
- Retire a extremidade protetora da ponta da seringa quebrando a tampa branca ao longo das perfurações. Para tal, segure o rebordo da tampa branca enquanto prende a extremidade da tampa branca com a outra mão e a curva para baixo e depois para cima até partir (ver Figura 6). **NÃO REMOVA o rebordo branco que permanece na seringa.**

Figura 6



- Não utilize a seringa se a perfuração entre a ponta da seringa e o rebordo branco já estiver partida. Inicie de novo com outro tabuleiro-dose.
- Segurando o tubo de vidro da seringa (não o rebordo branco) numa mão e o adaptador para o frasco para injetáveis (não o frasco) na outra, encaixe a seringa no adaptador para o frasco para injetáveis inserindo a extremidade na abertura e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 7).

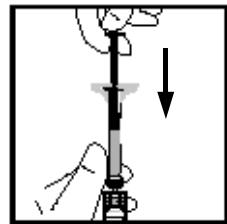
Figura 7



d. Juntar o solvente

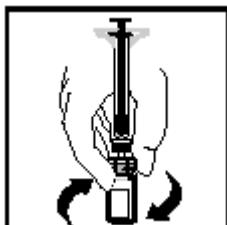
- Enquanto segura o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície plana, empurre o êmbolo MUITO LENTAMENTE até que todo o solvente da seringa passe para o frasco para injetáveis. Tal ajudará a reduzir a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Figura 8).
- Depois do solvente ter sido adicionado ao Enbrel, o êmbolo pode mover-se por si próprio. Isto deve-se à pressão do ar e não deve constituir motivo de preocupação.

Figura 8



- Com a seringa ainda fixa, rode suavemente o frasco para injetáveis em círculos, algumas vezes, para dissolver o pó (ver Figura 9). **NÃO** agite o frasco. Aguarde até que todo o pó se dissolva (normalmente menos de 10 minutos). A solução deve ser límpida e incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis - isto é normal. **NÃO** utilize o Enbrel se todo o pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver no intervalo de 10 minutos. Recomece com outro tabuleiro-dose.

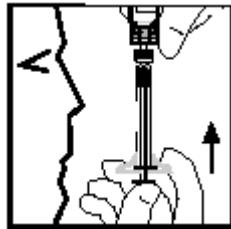
Figura 9



e. Retirar a solução de Enbrel do frasco para injetáveis

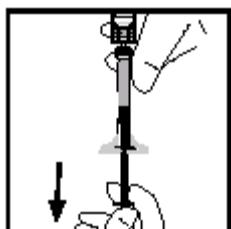
- O médico ou seu/sua assistente deve ter-lhe dado as instruções sobre a quantidade apropriada de solução a ser retirada do frasco para injetáveis. Se o médico não lhe deu esta instrução, por favor entre em contacto com ele.
- Com a seringa ainda fixa ao frasco para injetáveis e ao adaptador para o frasco, segure o frasco invertido ao nível dos olhos. Empurre o êmbolo totalmente para dentro da seringa (ver Figura 10).

Figura 10



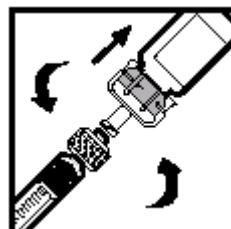
- Em seguida, puxe o êmbolo para trás lentamente de modo a introduzir o líquido na seringa (ver Figura 11). Para os doentes adultos, retirar a totalidade do líquido. Para as crianças, retire apenas a quantidade de líquido que o médico lhe indicou. Após ter retirado o Enbrel do frasco para injetáveis, poderá ter algum ar na seringa. Não se preocupe porque este ar será retirado num passo mais adiante.

Figura 11



- Com o frasco para injetáveis virado ao contrário desenrosque a seringa do adaptador para o frasco rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (ver Figura 12).

Figura 12

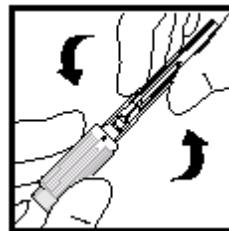


- Coloque a seringa cheia na superfície limpa e plana. Certifique-se que a extremidade não toca em nada. Seja cuidadoso para não empurrar o êmbolo.

f. Colocar a agulha na seringa

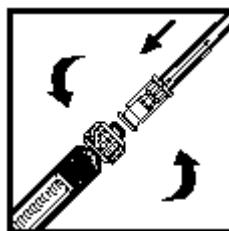
- A agulha foi colocada numa proteção de plástico para se manter estéril.
- Para abrir a proteção de plástico, segure a extremidade curta e larga com uma das mãos. Coloque a outra mão na porção mais comprida da proteção.
- Para quebrar o selo, curve a extremidade mais larga para baixo e depois para cima até quebrar (ver Figura 13).

Figura 13



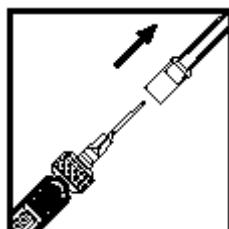
- Quando o selo estiver quebrado, retire a extremidade curta e larga da proteção de plástico.
- A agulha permanecerá na parte comprida da proteção de plástico.
- Enquanto segura a agulha e a proteção com uma das mãos, pegue na seringa e insira a sua extremidade no orifício da agulha.
- Fixe a seringa à agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 14).

Figura 14



- Retire cuidadosamente a proteção de plástico da agulha puxando-a a direito e firmemente para fora, tendo o cuidado de não tocar na agulha ou permitir que a agulha toque em qualquer superfície (ver Figura 15). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a proteção da agulha durante a sua remoção para evitar danificar a agulha.

Figura 15



- Enquanto segura a seringa na posição vertical, retire quaisquer bolhas de ar empurrando lentamente o êmbolo até o ar ser retirado (ver Figura 16).

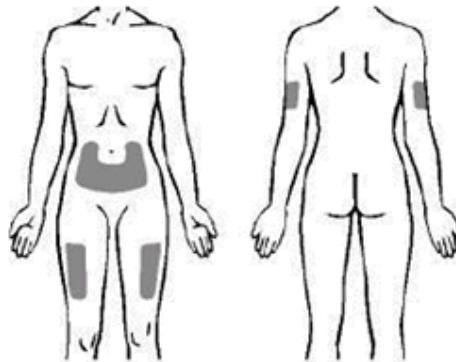
Figura 16



g. Escolha do local de injeção

- Os três locais recomendados para a administração da injeção de Enbrel incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 17). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 17

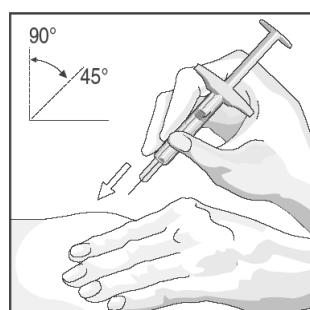


- Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. **NÃO** administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódoas negras, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeções anteriores.)
- Se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

h. Preparação do local de injeção e administração da solução de Enbrel

- Esfregue o local onde vai administrar o Enbrel com uma nova compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
- Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
- Com um movimento curto e rápido, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 18). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 18



- Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida,

empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 19).

Figura 19



- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida.
 - Pressione com uma bola de algodão no local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma leve perda de sangue. **NÃO** fricione o local de injeção. Se desejar, pode colocar um penso rápido.
- i. **Eliminação do material usado**
- A seringa e as agulhas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Rejeite as agulhas e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o Enbrel.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- . O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 6 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações (ver Instruções de utilização)

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sépsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel. Se isto ocorrer, deve parar de utilizar Enbrel.

- **Hepatite C:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódoas negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel.
 - Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma.
 - Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro.
 - Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte.
 - Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** a tampa da agulha é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a tampa da agulha seja manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a, alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Enbrel contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

O cartucho para dispensador de dose está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre como administrar Enbrel nas “Instruções de utilização”. Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoras negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** os cancos podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódos negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço) (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenoides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas): Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, (um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os cartuchos para dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar o cartucho para dispensador de dose do frigorífico, aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel no cartucho para dispensador de dose atinja a temperatura ambiente. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Os cartuchos para dispensador de dose podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25°C) durante um único período máximo de 4 semanas, desde que protegidos da luz; após esse período não devem voltar a ser refrigerados. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o dispensador de dose de Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução existente no cartucho para dispensador de dose através da janela de inspeção. A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou praticamente translúcidas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada cartucho para dispensador de dose contém 0,5 ml de solução, fornecendo 25 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Enbrel e conteúdo da embalagem

Enbrel é fornecido sob a forma de uma solução injetável num cartucho para dispensador de dose pronto a utilizar. O cartucho para dispensador de dose deve ser utilizado com o dispositivo SMARTCLIC. O dispositivo é fornecido em separado. A solução é transparente a opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro.

Enbrel 25 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

As embalagens contêm 4, 8 ou 24 cartuchos para dispensador de dose com 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 SARL,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Κόπρος
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 52 61 00

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.
Telf: +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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Enbrel

(etanercept)

25 mg/0,5 ml

Apenas para injeção subcutânea

Informação importante

- Conserve estas instruções de utilização pois mostram como preparar e administrar uma injeção passo a passo.
- Utilize Enbrel apenas depois de ler e compreender estas instruções de utilização.
- Utilize Enbrel apenas após ter recebido formação dada pelo seu profissional de saúde.
- O cartucho para dispensador de dose contém uma dose única de Enbrel e tem de ser utilizado apenas com o dispositivo SMARTCLIC.
- O cartucho para dispensador de dose e o dispositivo SMARTCLIC serão designados por “cartucho” e “dispositivo” nestas instruções de utilização.
- Se é a primeira vez que vai utilizar o seu dispositivo, certifique-se de que segue as instruções de montagem fornecidas no respetivo manual do utilizador. Não vai conseguir utilizar o dispositivo enquanto não concluir a montagem.
- **Não** tente utilizar os cartuchos com qualquer outro dispositivo.
- **Não** compartilhe os seus cartuchos ou o dispositivo com qualquer outra pessoa.
- **Não** agite os cartuchos ou o dispositivo com um cartucho dentro.
- **Não** remova a tampa da agulha do cartucho até que receba instruções para o fazer.
- **Não** reutilize um cartucho se a tampa da agulha tiver sido retirada.
- Evite derramar líquidos nos cartuchos ou no dispositivo. Nunca enxague ou coloque os cartuchos ou o dispositivo debaixo de água.
- Consulte o manual do utilizador do dispositivo adicional quanto a menus de acesso, utilizando um cartucho de treino, utilização avançada e mensagens de erro para resolução de problemas.

Conservação

- Conservar os cartuchos no frigorífico entre 2°C e 8°C. **Não** congelar os cartuchos. **Não** conservar os cartuchos no dispositivo.
- Conservar os cartuchos na embalagem de origem até utilizar para proteger da luz solar direta.
- Pode conservar os cartuchos à temperatura ambiente até 25°C durante um máximo de 4 semanas. **Não** os volte a colocar no frigorífico depois de terem atingido a temperatura ambiente.
- Mantenha os cartuchos e o dispositivo fora da vista e do alcance das crianças e adolescentes.
- Consulte o manual do utilizador do dispositivo para saber como conservar e limpar o dispositivo.

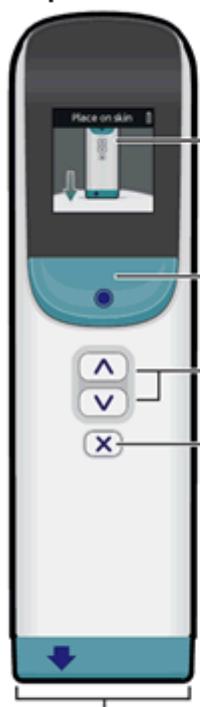
Materiais necessários

- **Reúna** os seguintes materiais numa superfície plana e limpa:
 - o Embalagem de Enbrel contendo os cartuchos
 - o O dispositivo SMARTCLIC
 - o Compressas com álcool
 - o Bolas de algodão ou compressas de gaze limpas (não incluídas)
 - o Um contentor de resíduos médicos cortantes apropriado (não incluído)
- **Não** utilize se a embalagem tiver caído ou estiver danificada.
Nota: se não tiver tudo o que precisa, peça ao seu profissional de saúde.

O seu dispositivo:

Consulte o manual do utilizador para obter mais informação.

Parte superior do dispositivo



Ecrã LCD

Botão de injeção:

- Ligue o dispositivo
- Inicie a injeção
- Selecione uma opção do menu

Para cima/ para baixo no menu

Cancelar/Ejetar:

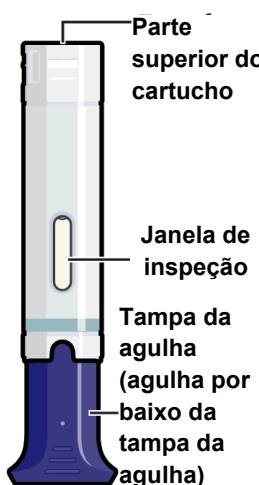
- Prima durante 1 segundo para ejectar o cartucho
- Cancelar a seleção do menu

Parte inferior do dispositivo – Extremidade de injeção

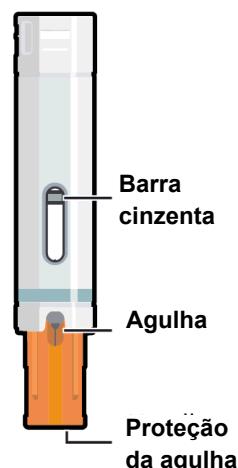
- Porta do cartucho
- Seta azul que indica o ponto de injeção
- Sensor cutâneo

O seu cartucho:

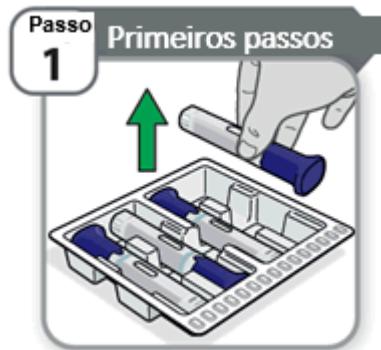
Antes de utilizar:



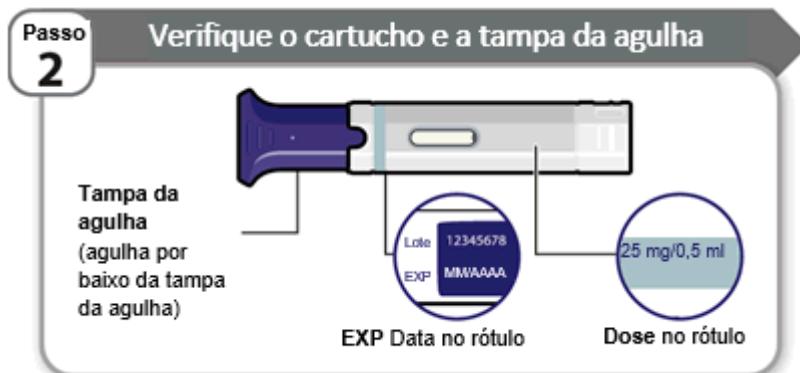
Depois de utilizar:



Passos da preparação



- **Retire** 1 cartucho do tabuleiro existente dentro da embalagem.
- **Coloque** a embalagem e o tabuleiro com os cartuchos não utilizados no frigorífico.
- **Lave** e seque as mãos.
- Para que a injeção seja mais confortável, deixe o cartucho à temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos**, ao abrigo da luz solar direta.
Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer o cartucho.



- **Verifique** o prazo de validade e a dose do medicamento impressos no rótulo. **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado ou se não for a dose do medicamento que lhe foi receitada.
- **Não** remova a tampa da agulha até que receba instruções para o fazer
- **Verifique** o cartucho e **não** utilize se:
 - o tiver caído, mesmo que não pareça estar danificado;
 - o estiver danificado;
 - o a tampa da agulha estiver solta;
 - o foi congelado ou exposto ao calor;
 - o está à temperatura ambiente há mais de 4 semanas;
 - o voltou a ser colocado no frigorífico após ter atingido a temperatura ambiente.



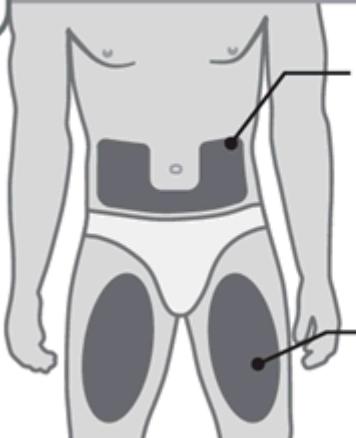
**Passo
3**

Inspecione o medicamento

- **Inspecione** o medicamento através da janela de inspeção: deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou praticamente translúcidas, o que é normal.
- **Não utilize** o medicamento se apresentar alteração de cor, turvação ou se tiver partículas diferentes das acima descritas.
- **Não agite** o cartucho.
Nota: se tiver dúvidas sobre o medicamento, contacte o seu profissional de saúde.

**Passo
4**

Escolha e limpe o local de injeção



Abdómen:

Mantenha,
pelo menos,
5 cm de
distância do
umbigo

**Parte
superior
das coxas**



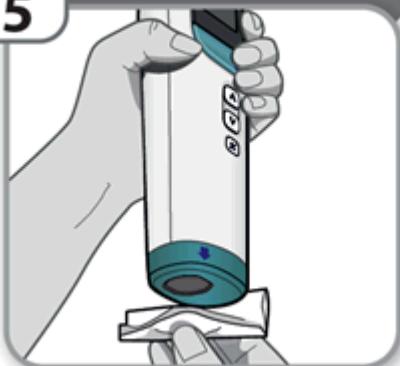
Face externa dos braços

Apenas para prestador de cuidados

- **Escolha sempre** uma área no abdómen, parte superior das coxas ou na face exterior dos braços (apenas para prestadores de cuidados).
- **Escolha** um local de injeção a, pelo menos, 3 cm de distância do local onde injetou pela última vez e a, pelo menos. 5 cm de distância do umbigo.
- **Não injete** em áreas ossudas ou áreas onde a pele esteja gretada, com nódoras negras, vermelha, sensível ao toque ou dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
- **Não injete** através das roupas.
Nota: Se tem psoríase, **não injete** diretamente em áreas com pele escamosa, vermelha, espessa ou com pápulas ou em lesões na pele.
- **Limpe** o local de injeção com a compressa com álcool fornecida e **deixe secar ao ar**.

Passo Limpe a extremidade de injeção

5

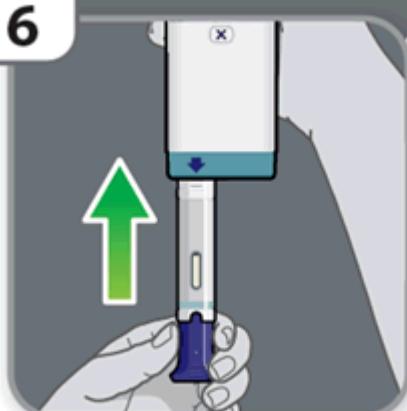


- **Limpe** a extremidade de injeção do dispositivo com a outra compressa com álcool fornecida.
- **Deixe** a extremidade de injeção secar antes de administrar a injeção.

Passos da injeção

Passo Ligue o dispositivo

6



- **Empurre** o cartucho **a direito** com firmeza através da porta do cartucho, sem rodar até não conseguir empurrar mais. O dispositivo liga-se quando o cartucho tiver sido inserido corretamente.
- **Verifique** se o ecrã mostra 25 mg e que o prazo de validade não expirou.
Nota: o dispositivo desliga-se após 90 segundos de inatividade. Prima e mantenha premido o botão de injeção para voltar a ligar o dispositivo.



- **Retire** a tampa da agulha puxando-a com firmeza para baixo.
 - **Elimine** a tampa da agulha num contentor de resíduos médicos cortantes apropriado.
 - **Injete** logo que possível após ter retirado a tampa da agulha.
 - **Não** volte a colocar a tampa da agulha.
Cuidado: não introduza os dedos no dispositivo depois de ter retirado a tampa da agulha para evitar picar-se na agulha.
- Nota:** para cancelar a injeção e ejectar o cartucho, prima o botão Cancelar/Ejectar durante 1 segundo.

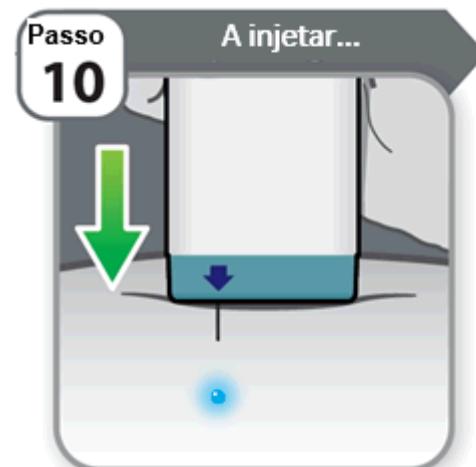


- **Coloque** o dispositivo com a **seta azul** a apontar a 90 graus para o local de injeção.
- **Certifique-se** de que consegue ver o ecrã do dispositivo.
- **Não** faça uma prega na pele em redor do local de injeção.
Cuidado: se deixar cair o dispositivo com um cartucho colocado, ejete e elimine esse cartucho.

Consulte a página Resolução de problemas do manual do utilizador do dispositivo.



- **Prima e mantenha premido** o botão de injeção para iniciar a injeção, quando o ecrã indicar para o fazer.
Nota: pode soltar o botão de injeção depois da injeção ter sido iniciada.



- **Mantenha** o dispositivo encostado à pele e aguarde enquanto o medicamento é injetado.
- **Observe** o ecrã do dispositivo.
- **Não** desloque, incline ou retire o dispositivo da pele até o ecrã lhe indicar para o fazer.
Nota: se retirar o dispositivo antes de ser indicado, **não** volte a colocá-lo no local de injeção nem injete outra dose. Contacte o seu profissional de saúde para obter ajuda.



- **Levante e mantenha** o dispositivo afastado da pele. O dispositivo vai indicar que a injeção está concluída.
- **Aguarde.** O cartucho vai ser ejetado parcialmente da parte inferior do dispositivo. Isto poderá demorar até 10 segundos.
Não tape a parte inferior do dispositivo durante este período.
Não introduza os dedos dentro do dispositivo pois a agulha vai estar exposta durante este período.
- Se notar uma gota de sangue, pressione sobre o local de injeção com uma bola de algodão ou uma gaze até o sangue estancar. **Não** esfregue.



- **Puxe** o cartucho a direito depois do dispositivo o ter ejetado parcialmente.
- **Verifique** se o cartucho já não tem medicamento, através de uma barra cinzenta visível na janela de inspeção. Se não for o caso, poderá não ter recebido uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde para obter ajuda.
- **Não** reutilize o cartucho nem o volte a introduzir no dispositivo,
- **Elimine** o cartucho usado imediatamente num contentor de resíduos médicos cortantes apropriado, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico e em conformidade com a legislação local sobre saúde e segurança.

--Fim das instruções de utilização--

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Enbrel.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 6 secções seguintes:

1. O que é Enbrel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel
3. Como utilizar Enbrel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enbrel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações (ver Instruções de utilização)

1. O que é Enbrel e para que é utilizado

O Enbrel é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O Enbrel atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Enbrel pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave e na **psoriase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o Enbrel é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o Enbrel pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o Enbrel pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o Enbrel pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Enbrel pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enbrel

Não utilize Enbrel

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente do Enbrel (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sépsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infecção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Enbrel.

- **Reações alérgicas:** se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o Enbrel e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Enbrel.
- **Infecções/diabetes:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Enbrel.
- **Tuberculose:** dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Enbrel, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Enbrel. O tratamento com Enbrel pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Enbrel. Se isto ocorrer, deve parar de utilizar Enbrel.

- **Hepatite C:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Enbrel no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódoas negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o Enbrel.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Enbrel é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o Enbrel deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Enbrel. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Enbrel podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Enbrel ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o Enbrel, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Enbrel desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspetto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Enbrel. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** a tampa da agulha é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar Enbrel, caso a tampa da agulha seja manipulada por, ou se o Enbrel for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** Enbrel não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor, informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Enbrel não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Enbrel.

Crianças e adolescentes

Vacinação: se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Enbrel. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Enbrel. Consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Enbrel não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoriase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Enbrel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar Enbrel com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Enbrel deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Enbrel durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infecção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam Enbrel ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido Enbrel durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Enbrel. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Enbrel durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Enbrel afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Enbrel contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Enbrel

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o Enbrel é demasiado forte ou demasiado fraco.

O cartucho para dispensador de dose está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o Enbrel.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o Enbrel e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o Enbrel não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de Enbrel (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de Enbrel por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Enbrel não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O Enbrel é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

Enbrel pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre como administrar Enbrel nas “Instruções de utilização”. Não misturar a solução de Enbrel com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o Enbrel.

Se utilizar mais Enbrel do que deveria

Se tiver utilizado mais Enbrel do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enbrel

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Enbrel

Se parar de utilizar Enbrel os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais Enbrel. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao Enbrel, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca ou agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ouvisão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do Enbrel incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódos negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço) (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenoides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas): Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi, (um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enbrel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os cartuchos para dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar o cartucho para dispensador de dose do frigorífico, aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Enbrel no cartucho para dispensador de dose atinja a temperatura ambiente. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Os cartuchos para dispensador de dose podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25°C) durante um único período máximo de 4 semanas, desde que protegidos da luz; após esse período não devem voltar a ser refrigerados. O Enbrel deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o dispensador de dose de Enbrel é retirado do frigorífico e a data após a qual o Enbrel deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução existente no cartucho para dispensador de dose através da janela de inspeção. A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou praticamente translúcidas. Esta aparência é normal para o Enbrel. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enbrel

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

A substância ativa do Enbrel é o etanercept. Cada cartucho para dispensador de dose contém 1,0 ml de solução, fornecendo 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Enbrel e conteúdo da embalagem

Enbrel é fornecido sob a forma de uma solução injetável num cartucho para dispensador de dose pronto a utilizar. O cartucho para dispensador de dose deve ser utilizado com o dispositivo SMARTCLIC. O dispositivo é fornecido em separado. A solução é transparente a opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro.

Enbrel 50 mg solução injetável em cartucho para dispensador de dose

As embalagens contêm 2, 4 ou 12 cartuchos para dispensador de dose com 4, 8 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 SARL,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Κόπρος
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 52 61 00

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.
Telf: +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 Unlimited Company
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Enbrel

(etanercept)

50 mg/1 ml

Apenas para injeção subcutânea

Informação importante

- Conserve estas instruções de utilização pois mostram como preparar e administrar uma injeção passo a passo.
- Utilize Enbrel apenas depois de ler e compreender estas instruções de utilização.
- Utilize Enbrel apenas após ter recebido formação dada pelo seu profissional de saúde.
- O cartucho para dispensador de dose contém uma dose única de Enbrel e tem de ser utilizado apenas com o dispositivo SMARTCLIC.
- O cartucho para dispensador de dose e o dispositivo SMARTCLIC serão designados por “cartucho” e “dispositivo” nestas instruções de utilização.
- Se é a primeira vez que vai utilizar o seu dispositivo, certifique-se de que segue as instruções de montagem fornecidas no respetivo manual do utilizador. Não vai conseguir utilizar o dispositivo enquanto não concluir a montagem.
- **Não** tente utilizar os cartuchos com qualquer outro dispositivo.
- **Não** compartilhe os seus cartuchos ou o dispositivo com qualquer outra pessoa.
- **Não** agite os cartuchos ou o dispositivo com um cartucho dentro.
- **Não** remova a tampa da agulha do cartucho até que receba instruções para o fazer.
- **Não** reutilize um cartucho se a tampa da agulha tiver sido retirada.
- Evite derramar líquidos nos cartuchos ou no dispositivo. Nunca enxague ou coloque os cartuchos ou o dispositivo debaixo de água.
- Consulte o manual do utilizador do dispositivo adicional quanto a menus de acesso, utilizando um cartucho de treino, utilização avançada e mensagens de erro para resolução de problemas.

Conservação

- Conservar os cartuchos no frigorífico entre 2°C e 8°C. **Não** congelar os cartuchos. **Não** conservar os cartuchos no dispositivo.
- Conservar os cartuchos na embalagem de origem até utilizar para proteger da luz solar direta.
- Pode conservar os cartuchos à temperatura ambiente até 25°C durante um máximo de 4 semanas. **Não** os volte a colocar no frigorífico depois de terem atingido a temperatura ambiente.
- Mantenha os cartuchos e o dispositivo fora da vista e do alcance das crianças e adolescentes.
- Consulte o manual do utilizador do dispositivo para saber como conservar e limpar o dispositivo.

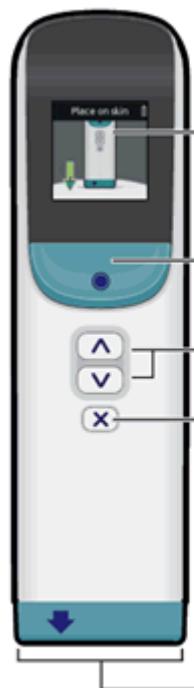
Materiais necessários

- **Reúna** os seguintes materiais numa superfície plana e limpa:
 - o Embalagem de Enbrel contendo os cartuchos
 - o O dispositivo SMARTCLIC
 - o Compressas com álcool
 - o Bolas de algodão ou compressas de gaze limpas (não incluídas)
 - o Um contentor de resíduos médicos cortantes apropriado (não incluído)
- **Não** utilize se a embalagem tiver caído ou estiver danificada.
Nota: se não tiver tudo o que precisa, peça ao seu profissional de saúde.

O seu dispositivo:

Consulte o manual do utilizador para obter mais informação.

Parte superior do dispositivo



Ecrã LCD

Botão de injeção:

- Ligue o dispositivo
- Inicie a injeção
- Selecione uma opção do menu

Para cima/ para baixo no menu

Cancelar/Ejetar:

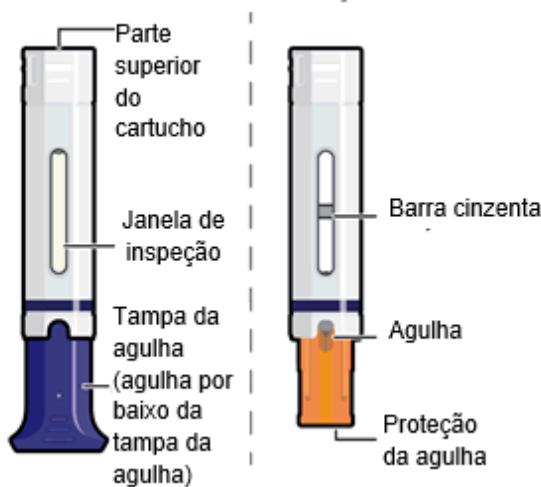
- Prima durante 1 segundo para ejectar o cartucho
- Cancelar a seleção do menu

Parte inferior do dispositivo – Extremidade de injeção

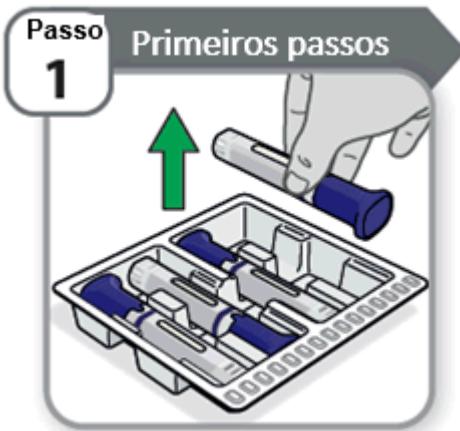
- Porta do cartucho
- Seta azul que indica o ponto de injeção
- Sensor cutâneo

O seu cartucho:

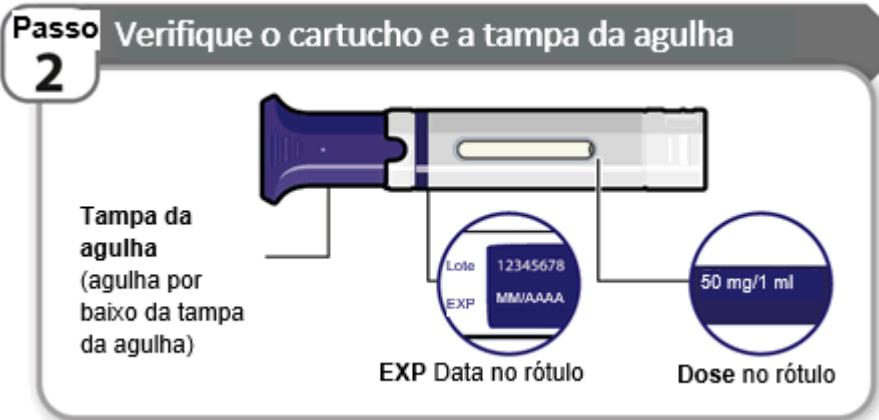
Antes de utilizar: Depois de utilizar:



Passos da preparação



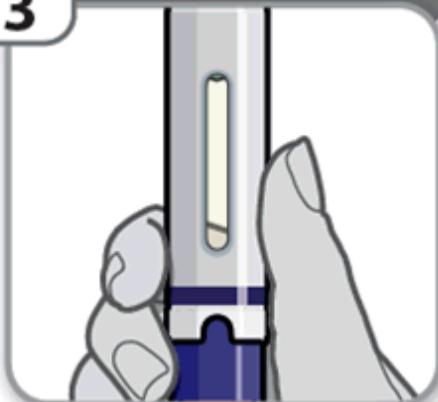
- **Retire** 1 cartucho do tabuleiro existente dentro da embalagem.
- **Coloque** a embalagem e o tabuleiro com os cartuchos não utilizados no frigorífico.
- **Lave** e seque as mãos.
- Para que a injeção seja mais confortável, deixe o cartucho à temperatura ambiente durante aproximadamente **15 a 30 minutos**, ao abrigo da luz solar direta.
Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer o cartucho.



- **Verifique** o prazo de validade e a dose do medicamento impressos no rótulo. **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado ou se não for a dose do medicamento que lhe foi receitada.
- **Não** remova a tampa da agulha até que receba instruções para o fazer
- **Verifique** o cartucho e **não** utilize se:
 - o tiver caído, mesmo que não pareça estar danificado;
 - o estiver danificado;
 - o a tampa da agulha estiver solta;
 - o foi congelado ou exposto ao calor;
 - o está à temperatura ambiente há mais de 4 semanas;
 - o voltou a ser colocado no frigorífico após ter atingido a temperatura ambiente.

**Passo
3**

Inspecione o medicamento

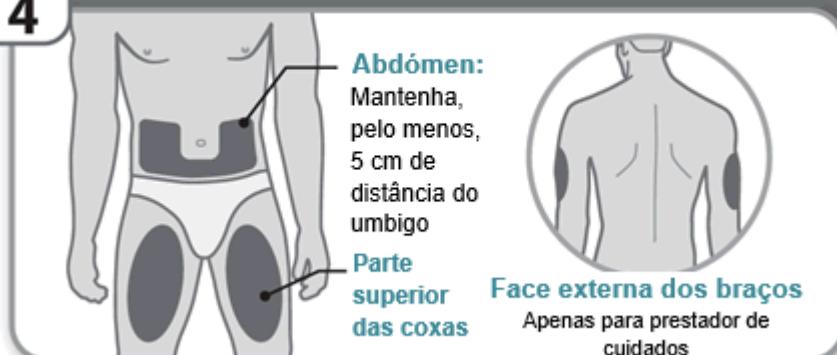


- **Inspecione** o medicamento através da janela de inspeção: deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-claro ou castanho-claro, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou praticamente translúcidas, o que é normal.
- **Não utilize** o medicamento se apresentar alteração de cor, turvação ou se tiver partículas diferentes das acima descritas.
- **Não agite** o cartucho.

Nota: se tiver dúvidas sobre o medicamento, contacte o seu profissional de saúde.

**Passo
4**

Escolha e limpe o local de injeção



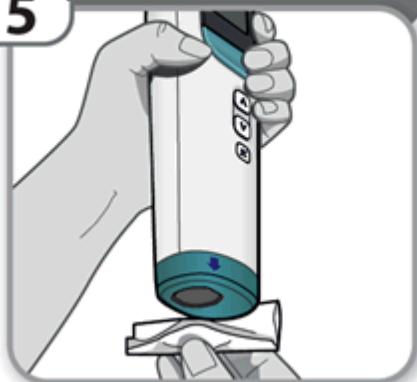
- **Escolha sempre** uma área no abdómen, parte superior das coxas ou na face exterior dos braços (apenas para prestadores de cuidados).
- **Escolha** um local de injeção a, pelo menos, 3 cm de distância do local onde injetou pela última vez e a, pelo menos. 5 cm de distância do umbigo.
- **Não injete** em áreas ossudas ou áreas onde a pele esteja gretada, com nódoas negras, vermelha, sensível ao toque ou dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
- **Não injete** através das roupas.

Nota: se tem psoriase, **não** injete diretamente em áreas com pele escamosa, vermelha, espessa ou com pápulas ou em lesões na pele.

- **Limpe** o local de injeção com a compressa com álcool fornecida e **deixe secar ao ar**.

Passo Limpe a extremidade de injeção

5

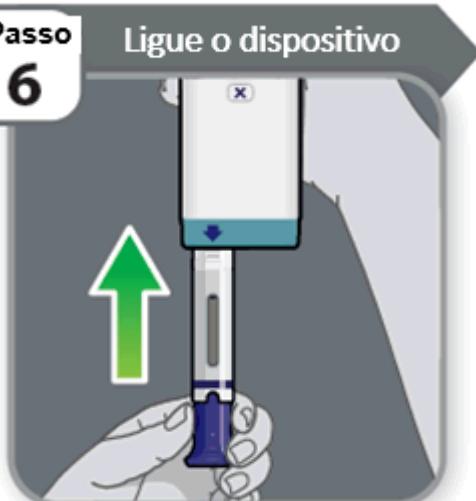


- **Limpe** a extremidade de injeção do dispositivo com a outra compressa com álcool fornecida.
- **Deixe** a extremidade de injeção secar antes de administrar a injeção.

Passos da injeção

Passo Ligue o dispositivo

6



- **Empurre** o cartucho **a direito** com firmeza através da porta do cartucho, sem rodar até não conseguir empurrar mais. O dispositivo liga-se quando o cartucho tiver sido inserido corretamente.
- **Verifique** se o ecrã mostra 50 mg e que o prazo de validade não expirou.
Nota: o dispositivo desliga-se após 90 segundos de inatividade. Prima e mantenha premido o botão de injeção para voltar a ligar o dispositivo.



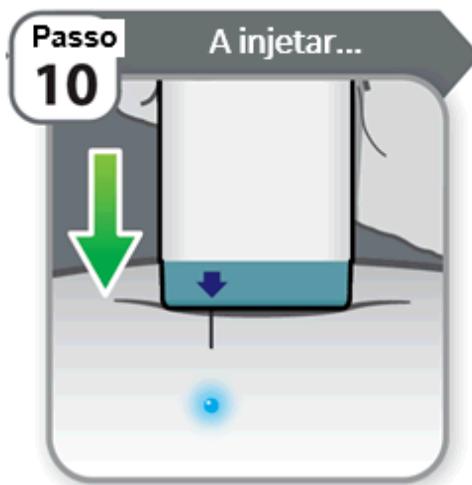
- **Retire** a tampa da agulha puxando-a com firmeza para baixo.
 - **Elimine** a tampa da agulha num contentor de resíduos médicos para cortantes apropriado.
 - **Injete** logo que possível após ter retirado a tampa da agulha.
 - **Não** volte a colocar a tampa da agulha.
Cuidado: não introduza os dedos no dispositivo depois de ter retirado a tampa da agulha para evitar picar-se na agulha.
- Nota:** para cancelar a injeção e ejectar o cartucho, prima o botão Cancelar/Ejetar (X) durante 1 segundo.



- **Coloque** o dispositivo com a **seta azul** a apontar a 90 graus para o local de injeção.
 - **Certifique-se** de que consegue ver o ecrã do dispositivo.
 - **Não** faça uma prega na pele em redor do local de injeção.
Cuidado: se deixar cair o dispositivo com um cartucho colocado, ejete e eliminate esse cartucho.
- Consulte a página Resolução de problemas do manual do utilizador do dispositivo.



- **Prima e mantenha premido** o botão de injeção para iniciar a injeção, quando o ecrã indicar para o fazer.
Nota: pode soltar o botão de injeção depois da injeção ter sido iniciada.



- **Mantenha** o dispositivo encostado à pele e aguarde enquanto o medicamento é injetado.
- **Observe** o ecrã do dispositivo.
- **Não** desloque, incline ou retire o dispositivo da pele até o ecrã lhe indicar para o fazer.
Nota: se retirar o dispositivo antes de ser indicado, **não** volte a colocá-lo no local de injeção nem injete outra dose. Contacte o seu profissional de saúde para obter ajuda.



- **Levante e mantenha** o dispositivo afastado da pele. O dispositivo vai indicar que a injeção está concluída.
- **Aguarde.** O cartucho vai ser ejetado parcialmente da parte inferior do dispositivo. Isto poderá demorar até 10 segundos.
Não tape a parte inferior do dispositivo durante este período.
Não introduza os dedos dentro do dispositivo pois a agulha vai estar exposta durante este período.
- Se notar uma gota de sangue, pressione sobre o local de injeção com uma bola de algodão ou uma gaze até o sangue estancar. **Não** esfregue.



- **Puxe** o cartucho a direito depois do dispositivo o ter ejetado parcialmente.
- **Verifique** se o cartucho já não tem medicamento, através de uma barra cinzenta visível na janela de inspeção. Se não for o caso, poderá não ter recebido uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde para obter ajuda.
- **Não** reutilize o cartucho nem o volte a introduzir no dispositivo,
- **Elimine** o cartucho usado imediatamente num contentor de resíduos médicos para cortantes apropriado, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico e em conformidade com a legislação local sobre saúde e segurança.

--Fim das instruções de utilização--