Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0212

BUENOS AIRES, 07 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019163-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ENBREL / ETANERCEPT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE EN AUTOINYECTOR PRELLENADO 50mg, aprobada por Certificado Nº 48.001.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0212

Que a fojas 214 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ENBREL / ETANERCEPT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE EN AUTOINYECTOR PRELLENADO 50mg, aprobada por Certificado Nº 48.001 y Disposición Nº 3207/99, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan para los rótulos de fojas 134, 135 y 136 (Envase primario); 137, 138 y 139 (Envase secundario: Bandeja); 140 a 142, 143 a 145 y 146 a 148 (Envase secundario: Estuche) y de fojas 3 a 35, 36 a 68 y 69 a 101, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3207/99 los rótulos autorizados por las fojas 134, 137 y 140 a

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

142 y los prospectos autorizados por las fojas 3 a 35 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.001 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019163-10-5

DISPOSICION Nº 0212

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0212..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.001 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ENBREL / ETANERCEPT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE EN AUTOINYECTOR PRELLENADO 50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3207/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003682-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.-	Anexo de Disposición N° 2629/09.-	Rótulos de fs. 134, 135 y 136 (Envase primario); 137, 138 y 139 (Envase secundario: Bandeja); 140 a 142, 143 a 145 y 146 a 148 (Envase secundario: Estuche), corresponde desglosar fs. 134, 137 y 140 a 142. Prospectos de fs. 3 a 35, 36 a 68 y 69 a 101, corresponde desglosar de fs. 3 a 35.-

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.001 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....07 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-019163-10-5

DISPOSICIÓN Nº **0 2 1 2**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 3

CDS Versión 24.0

Mayo 2009

PROYECTO DE PROSPECTO

ENBREL®

ETANERCEPT

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Irlandesa

Exclusivamente para uso subcutáneo

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

FORMULA

Cada autoinyector contiene 1 jeringa prellenada de 50 mg que contiene: Etanercept 50 mg, sacarosa, cloruro de sodio, clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio dibásico dihidratado, Fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua para inyección.

El etanercept es una proteína dimérica de fusión, consistente en un ligando extracelular unido a la porción de 75 kilodalton (p75) del receptor del factor de necrosis tumoral humano, enlazado a la porción Fc de la IgG1 humana. El componente Fc del etanercept contiene los dominios C_H2 y C_H3 y la región de la bisagra, pero no el dominio C_H1 de la IgG1. El etanercept es producido por tecnología ADN recombinante en ovario de hámster chino, en el sistema de expresión de células de mamíferos. Consiste en 934 aminoácidos, y tiene un peso molecular aproximado de 150 kilodalton.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Enbrel está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir el avance del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Enbrel puede emplearse en combinación con el metotrexato en pacientes refractarios a la monoterapia con metotrexato. Enbrel está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa moderada a severa en pacientes que no han respondido a una o más drogas antirreumáticas.

Enbrel está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel puede emplearse en combinación con el metotrexato en pacientes adultos refractarios a la monoterapia con metotrexato.

Enbrel está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Enbrel está indicado para el tratamiento en pacientes adultos (18 años ó mayores) con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido ó que tienen contraindicación ó intolerancia a otros tratamientos sistémicos tales como ciclosporina, metotrexato ó PUVA.

Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica severa en niños y adolescentes a partir de los 8 años, que son controlados en forma insatisfactoria por otros tratamientos sistémicos o fototerapias o son intolerantes a los mismos.

ACCION FARMACOLOGICA

El etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral (FNT) y bloquea la interacción del FNT con sus receptores en la superficie celular. El FNT es una citoquina natural que interviene en la respuesta inmunitaria e inflamatoria normal. Desempeña un importante papel en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoidea (AR), artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), espondilitis anquilosante y en la patología articular resultante. Se hallan niveles elevados de FNT en los líquidos y tejidos comprometidos de pacientes con AR, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. En psoriasis en placa, la infiltración por células inflamatorias, tales como las células T, deriva en una elevación de los niveles de FNT en lesiones psoriásicas en comparación con los niveles en piel no afectada. Los dos diferentes receptores del FNT (RFNT), la proteína de 55 kilodalton (p55) y la proteína de 75 kilodalton (p75), se encuentran en forma natural como moléculas monoméricas solubles en la superficie celular. La actividad biológica del FNT depende de su unión a cualquiera de estos receptores de la superficie celular. El etanercept puede además modular las respuestas biológicas controladas por otras moléculas (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por el factor de necrosis tumoral. El etanercept inhibe la actividad del FNT *in vitro* y ha demostrado tener efectos sobre varios modelos de inflamación en animales, incluyendo la artritis inducida por colágeno en ratones.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

FARMACODINAMIA- Eficacia clínica

Esta sección presenta los datos de cuatro estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea, un estudio en artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), un estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, un estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante y tres estudios en pacientes adultos con psoriasis en placa.

Artritis reumatoidea

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa que no habían respondido al tratamiento con por lo menos uno pero no más de cuatro antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg ó 25 mg de Enbrel o placebo dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado se expresaron en porcentajes de mejoría de la artritis reumatoidea empleando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Las respuestas ACR 20 y 50 fueron superiores en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62 % y 59 %, placebo 23 % y 11 % a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR 50: Enbrel 41 % y 40 %, placebo 8 % y 5 % a los 3 y 6 meses respectivamente; $p < 0,01$ Enbrel vs. placebo en todas las visitas de evaluación de las respuestas ACR 20 y ACR 50).

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Enbrel alcanzaron una respuesta ACR 70 a los 3 y 6 meses en comparación con menos del 5 % de los pacientes en el grupo de placebo. Los pacientes tratados con Enbrel en general presentaron respuestas clínicas entre 1 y 2 semanas de iniciado el tratamiento y casi todas se produjeron alrededor de los 3 meses. Se observó una relación dosis-respuesta; los resultados con dosis de 10 mg se ubicaron entre los del placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel demostró ser significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios del ACR y en las otras evaluaciones de la actividad de la artritis reumatoidea no incluidas en los criterios de respuesta ACR, tales como rigidez matinal. Se realizó un Cuestionario para la Evaluación de la Salud (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) cada 3 meses durante el estudio, que incluía las subescalas de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y estado de salud asociado con la artritis. Se observaron mejorías en todas las subescalas del HAQ en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses, en comparación con los controles.

En general, los síntomas de la artritis reaparecieron al mes de suspender la administración de Enbrel. De acuerdo con los resultados de los estudios abiertos, la reanudación del tratamiento con Enbrel después de una interrupción de hasta 24 meses produjo el mismo grado de respuesta que en los pacientes tratados con Enbrel sin interrupción del tratamiento. Se observaron respuestas continuas duraderas de hasta 10 años en estudios abiertos de extensión del tratamiento al administrarse Enbrel sin interrupción.

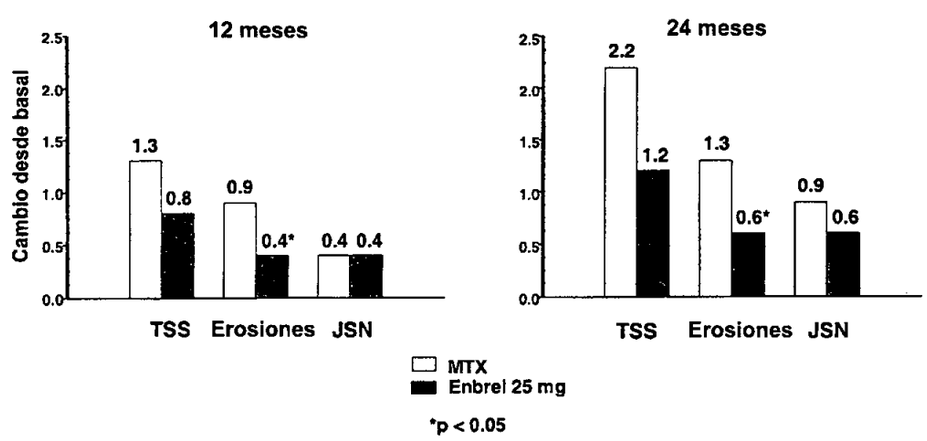
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A. FOLIO 6 MESA DE ENTRADA

Se comparó la eficacia de Enbrel con metotrexato en un tercer estudio aleatorio, controlado con droga activa, con evaluaciones radiológicas ciegas como una variable principal en 632 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa (< 3 años de duración) vírgenes de tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg ó 25 mg de Enbrel dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se ajustaron desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del estudio, continuándose hasta 24 meses. La mejoría clínica, que incluía comienzo de la acción dentro de las 2 semanas con Enbrel 25 mg, fue similar a la observada en los estudios anteriores, manteniéndose durante los 24 meses. En la evaluación basal los pacientes presentaban un grado moderado de discapacidad, con puntajes promedios en el HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo mejorías sustanciales a los 12 meses, alrededor del 44 % de los pacientes alcanzó un puntaje normal en el HAQ (menos de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio.

En este estudio se evaluó mediante radiografías el daño estructural en las articulaciones y se expresó como variación en el índice total de Sharp (TSS – *Total Sharp Score*) y sus componentes, índice de erosión e índice de estrechamiento del espacio articular (JSN – *Joint Space Narrowing*). Se obtuvieron radiografías de manos/muñecas y pies en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de 10 mg de Enbrel demostró tener menor efecto sobre el daño estructural que la dosis de 25 mg. Enbrel 25 mg fue significativamente superior al metotrexato en los resultados de la erosión a los 12 y 24 meses. Las diferencias en los índices de TSS y JSN no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y Enbrel 25 mg. La figura a continuación presenta los resultados.

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL VS. METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA <3 AÑOS DE DURACIÓN



WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

En otro estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa se comparó la eficacia clínica, seguridad y progresión radiológica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) y respuesta menos que satisfactoria a por lo menos 1 antirreumático modificador de la enfermedad (ARME) excepto el metotrexato, quienes recibieron Enbrel solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg semanales, dosis media de 20 mg) o la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente.

Los pacientes en el grupo de tratamiento combinado de Enbrel con metotrexato presentaron respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 y mejorías en las escalas de evaluación DAS y HAQ significativamente superiores a las 24 y 52 semanas que los pacientes en cualquiera de los dos grupos de monoterapia (los resultados se presentan en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con el tratamiento combinado de Enbrel y metotrexato en comparación con la administración de Enbrel o metotrexato en monoterapia.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA A LOS 12 MESES: COMPARACIÓN DE ENBREL VS. METOTREXATO VS. ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

VARIABLE	**METOTREXATO (N = 228)**	**ENBREL (N = 223)**	**ENBREL + METOTREXATO (N = 231)**
RESPUESTAS ACR[A]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5% [†,Φ]
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % [†,Φ]
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % [†,Φ]
DAS			
EVALUACIÓN BASAL[B]	5,5	5,7	5,5
PUNTAJE EN LA SEMANA 52[B]	3,0	3,0	2,3 [†,Φ]
REMISIÓN[C]	14 %	18 %	37 % [†,Φ]
HAQ			
BASAL	1,7	1,7	1,8
SEMANA 52	1,1	1,0	0,8 [†,Φ]

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

A: LOS PACIENTES QUE NO COMPLETARON 12 MESES EN EL ESTUDIO FUERON CONSIDERADOS COMO PACIENTES QUE NO RESPONDÍAN AL TRATAMIENTO.

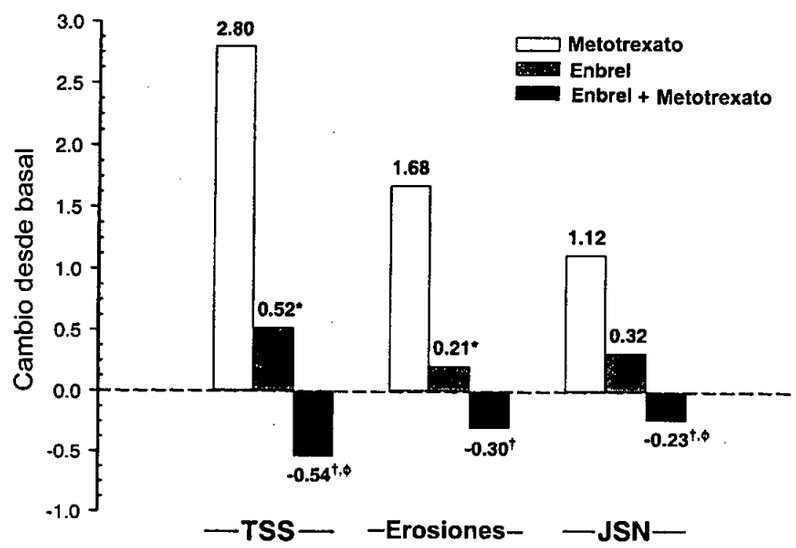
B: VALORES MEDIOS DE DAS (ESCALA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD).

C: REMISIÓN DEFINIDA COMO DAS < 1,6

VALORES DE P EN COMPARACIONES DE PARES: † = P < 0,05 PARA COMPARACIONES DE ENBREL + METOTREXATO VS. METOTREXATO Y Φ = P < 0,05 PARA COMPARACIONES DE ENBREL + METOTREXATO VS. ENBREL

La progresión radiológica a los 12 meses fue significativamente inferior en el grupo de Enbrel que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de las dos monoterapias para retardar la progresión radiográfica (véase figura a continuación).

PROGRESIÓN RADIOLÓGICA: COMPARACIÓN DE ENBREL VS. METOTREXATO VS. ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN (RESULTADOS A LOS 12 MESES)



VALORES DE P EN COMPARACIONES DE PARES: * P<0,05 PARA COMPARACIONES DE ENBREL VS. METOTREXATO, † = P<0,05 PARA COMPARACIONES DE ENBREL + METOTREXATO VS. METOTREXATO Y Φ = P<0,05 PARA COMPARACIONES DE ENBREL + METOTREXATO VS. ENBREL

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con el tratamiento combinado de Enbrel y metotrexato en comparación con la administración de Enbrel o metotrexato en monoterapia. Asimismo se observaron ventajas significativas con la monoterapia de Enbrel en comparación con la monoterapia de metotrexato después de 24 meses.

En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin progresión (variación en TSS $\leq$ 0,5) a los 24 meses fue superior en el grupo de Enbrel combinado con metotrexato que en los grupos de Enbrel solo y metotrexato solo (62 %, 50 % y 36 % respectivamente; $p < 0,05$). La diferencia entre Enbrel solo y metotrexato solo también fue significativa ($p < 0,05$). El índice de ausencia de progresión, entre los pacientes que completaron 24 meses de tratamiento en el estudio, fue del 78 %, 70 % y 61 %, respectivamente.

Se evaluó la seguridad y eficacia de Enbrel 50 mg (dos inyecciones SC de 25 mg) administrado una vez por semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoidea activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez por semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel dos veces por semana. El perfil de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento con Enbrel fue similar a las 8 semanas en cuanto al efecto sobre los signos y síntomas de la artritis reumatoidea; los resultados de la semana 16 no mostraron comparabilidad (sin inferioridad) entre los dos regímenes.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ)

Se evaluó la seguridad y eficacia de etanercept en un estudio dividido en dos partes en 69 niños con artritis idiopática juvenil poliarticular que presentaban distintas formas de comienzo de artritis idiopática juvenil. Se seleccionaron pacientes de entre 4 y 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de intensidad moderada a severa, refractarios o con intolerancia al metotrexato. Se permitieron dosis estables de un solo antiinflamatorio no esteroide y/o prednisona ($\leq$ 0,2 mg/kg/día ó 10 mg máximo). En la primera parte del estudio, todos los pacientes recibieron dosis de 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces por semana. En la segunda parte, los pacientes con respuesta clínica al cabo de 90 días fueron asignados al azar para seguir recibiendo etanercept o para recibir placebo durante 4 meses y fueron evaluados para detección de exacerbaciones de la enfermedad. Las respuestas se evaluaron mediante la Definición de Mejoría de la AIJ, definida como una mejoría $\geq$ 30 % en por lo menos 3 de los 6 criterios de evaluación para la AIJ y un deterioro $\geq$ 30 % en no más de 1 de los 6 criterios: recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global por el paciente/padres, evaluación global del médico, evaluación funcional y eritrosedimentación. La exacerbación de la enfermedad se estableció como $\geq$30% de deterioro en 3 de los 6 criterios para la evaluación de la AIJ y $\geq$ 30 % de mejoría en no más de 1 de los 6 criterios y un mínimo de 2 articulaciones activas.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

En la primera parte del estudio, 51 (74 %) de los 69 pacientes presentaron una respuesta clínica favorable e ingresaron a la segunda parte. En esta segunda fase, 6 (24 %) de 25 pacientes que recibían etanercept manifestaron una exacerbación de la enfermedad contra 20 (77 %) de 26 pacientes del grupo de placebo (p = 0,007). El tiempo medio hasta la exacerbación, desde el comienzo de la segunda fase, fue ≥ 116 días en los pacientes tratados con etanercept y de 28 días en los pacientes del grupo de placebo. Cada componente de los criterios para la evaluación de la AIJ empeoró en el brazo de placebo y permaneció estable o mejoró en el brazo que continuó con etanercept. Estos datos indicaron la posibilidad de un mayor índice de exacerbaciones en aquellos pacientes con eritrosedimentación basal más elevada. De los pacientes con respuesta clínica a los 90 días que ingresaron a la segunda parte del estudio, algunos del grupo de etanercept continuaron mejorando desde el mes 3 hasta el mes 7, mientras que los pacientes que recibieron placebo no mejoraron.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con Enbrel en pacientes que no responden dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento con Enbrel o para evaluar la combinación de Enbrel con metotrexato.

Adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y presentaban artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones hiperestésicas) en por lo menos una de las siguientes formas: (1) compromiso interfalángico distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) anquilosis espondilítica. Los pacientes también presentaban psoriasis en placa con una lesión calificada como objetivo ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados anteriormente con AINES (86 %), ARMES (80 %) y corticosteroides (24 %). Los pacientes en tratamiento estable con metotrexato durante ≥ 2 meses podían continuar con una dosis estable ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de los estudios posológicos en pacientes con artritis reumatoidea) o placebo por vía SC dos veces por semana durante 6 meses. Al finalizar el estudio doble ciego, los pacientes podían ingresar a un estudio abierto de extensión a largo plazo por una duración total de hasta 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 y porcentaje con mejoría en los Criterios de Respuesta en Artritis Psoriásica (PsARC). La siguiente tabla resume los resultados.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 11 MAS DE ENTRADAS

RESPUESTA DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO		
	PORCENTAJE DE PACIENTES	
RESPUESTA EN ARTRITIS PSORIÁSICA	PLACEBO N=104	ENBREL[a] N=101
ACR 20		
MES 3	15	59[B]
MES 6	13	50[B]
ACR 50		
MES 3	4	38[B]
MES 6	4	37[B]
ACR 70		
MES 3	0	11[B]
MES 6	1	9[C]
PSARC		
MES 3	31	72[B]
MES 6	23	70[B]

A: 25 MG DE ENBREL SC DOS VECES POR SEMANA.

B: P < 0,001, ENBREL VS. PLACEBO

C: P < 0,01, ENBREL VS. PLACEBO

Entre los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, se observaron respuestas clínicas en la primera visita (4 semanas) que se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. Enbrel fue significativamente mejor que el placebo en todas las determinaciones de la actividad de la enfermedad (p < 0,001), observándose respuestas similares con y sin el tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada visita mediante el índice de discapacidad del HAQ. Los resultados del índice de discapacidad demostraron mejorías significativas en los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel, en relación con los tratados con placebo (p < 0,001), en todas las visitas de evaluación.

En el estudio en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiológicos. Se obtuvieron radiografías de manos y muñecas en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses. El índice total de Sharp (TSS) modificado a los 12 meses se presenta en la Tabla a continuación. En un análisis en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes sin

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

progresión (variación en TSS $\leq$ 0,5) a los 12 meses fue superior en el grupo de Enbrel que en el grupo de placebo (73 % vs. 47 % respectivamente; p $\leq$ 0,001). El efecto de Enbrel sobre la progresión radiológica se mantuvo en los pacientes que continuaron en tratamiento durante el segundo año. Se observó retardo del daño articular periférico en los pacientes con compromiso poliarticular simétrico de las articulaciones.

Variación media (ES) anualizada desde el basal en el Indice Total de Sharp		
Tiempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 meses	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)a
ES = error standard a: p = 0,0001		

El tratamiento con Enbrel produjo una mejoría en la función física durante el período doble ciego y este beneficio se mantuvo durante la exposición más prolongada de hasta 2 años.

No hay suficiente evidencia de la eficacia de Enbrel en pacientes con artropatías psoriásicas en forma de espondilitis anquilosante y artritis mutilante debido al pequeño número de pacientes estudiados.

No se han realizado estudios en pacientes con artritis psoriásica con la dosis de 50 mg una vez por semana. La evidencia de la eficacia del régimen posológico una vez por semana en esta población de pacientes se basa en los resultados del estudio en pacientes con espondilitis anquilosante.

Adultos con espondilitis anquilosante

Se evaluó la eficacia de Enbrel en la espondilitis anquilosante en tres estudios doble ciego y aleatorizados en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel dos veces por semana con placebo. Se incorporó un total de 401 pacientes, de los cuales 203 recibieron Enbrel. El más amplio de estos estudios (n = 277) incluyó a pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años y con espondilitis anquilosante activa definida como valores de la Escala Visual Analógica (VAS) $\geq$ 30 en el promedio de la intensidad y duración de la rigidez matinal más valores de VAS $\geq$ 30 en por lo menos dos de los siguientes tres parámetros: evaluación global por el paciente, promedio de valores de VAS para dorsalgia nocturna y dolor de espalda total; promedio de 10 preguntas en el Indice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI- *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Los pacientes que tomaban ARMES, AINES o corticosteroides podían continuar con dosis estables de estos agentes. No se incluyeron pacientes con anquilosis completa de la columna

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO B MESA DE ENTRADAS

lumbar en el estudio. Se administraron dosis subcutáneas de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de los estudios posológicos en pacientes con artritis reumatoidea) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La variable principal de eficacia (ASAS 20) fue una mejoría $\geq$ 20 % en por lo menos 3 de los 4 parámetros (evaluación global por el paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) de Evaluación de la Espondilitis Anquilosante (ASAS - *Assessment in Ankylosing Spondylitis*) y ausencia de deterioro en los restantes parámetros. Se utilizaron los mismos criterios de 50 % ó 70 % de mejoría para las respuestas ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Enbrel produjo mejorías significativas en las respuestas ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70 a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

RESPUESTA DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO		
	PORCENTAJE DE PACIENTES	
RESPUESTA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	**Placebo** **N = 139**	**ENBREL** **N = 138**
ASAS 20		
2 SEMANAS	22	46[a]
3 MESES	27	60[a]
6 MESES	23	58[a]
ASAS 50		
2 SEMANAS	7	24[a]
3 MESES	13	45[a]
6 MESES	10	42[a]
ASAS 70		
2 SEMANAS	2	12[b]
3 MESES	7	29[b]
6 MESES	5	28[b]
a: p<0,001 Enbrel vs. Placebo b: p = 0,002 Enbrel vs. placebo		

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel, se observaron respuestas clínicas en la primera visita (2 semanas), manteniéndose durante los 6

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

meses de tratamiento. Se observaron respuestas similares en los pacientes que estaban o no estaban recibiendo tratamiento concomitante en la visita basal.

Se obtuvieron resultados similares en los dos estudios más pequeños en espondilitis anquilosante.

En un cuarto estudio doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la seguridad y la eficacia de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones SC de 25 mg) administrados una vez por semana versus 25 mg de Enbrel administrados dos veces por semana en 356 pacientes con espondilitis anquilosante activa. Se observaron perfiles similares de seguridad y de eficacia entre los regímenes de 50 mg una vez por semana y 25 mg dos veces por semana.

Adultos con psoriasis en placa

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

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

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

El Estudio 3 evaluó a 583 pacientes con los mismos criterios de inclusión que el Estudio 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg ó 50 mg de Enbrel o placebo dos veces por semana durante 12 semanas y luego todos recibieron tratamiento abierto con 25 mg de Enbrel dos veces por semana durante otras 24 semanas.

En el Estudio 1 se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta PASI 75 en el grupo tratado con Enbrel (30 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (2 %) ($p < 0,0001$) en la semana 12. A las 24 semanas, el

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

56 % de los pacientes tratados con Enbrel había alcanzado el PASI 75 versus el 5% de los pacientes que recibieron placebo. A continuación se presentan los resultados más importantes de los estudios 2 y 3:

RESPUESTAS DE PACIENTES CON PSORIASIS EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3

	Estudio 2					Estudio 3		
		ENBREL					ENBREL	
		25 mg dos veces/semana		50 mg dos veces/semana			25 mg dos veces /semana	50 mg dos veces /semana
Respuesta	Placebo n = 166 Sem. 12	n = 162 Sem. 12	n = 162 Sem. 24[a]	n = 164 Sem. 12	n = 164 Sem. 24[a]	Placebo n = 193 Sem. 12	n = 196 Sem. 12	n = 196 Sem. 12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA[b], clara o casi clara, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p ≤ 0,0001 en comparación con el placebo

a No se realizaron comparaciones estadísticas contra placebo a las 24 semanas en el Estudio 2 debido a que el grupo original de placebo comenzó a recibir 25 mg de Enbrel dos veces por semana desde la semana 13 hasta la semana 24.

b Evaluación Global del Estado Estático por el Dermatólogo (DSGA- *Dermatologist Static Global Assessment*). Clara o casi clara definida como 0 ó 1 en una escala de 0 a 5.

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

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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

como para avalar un beneficio de la reanudación del tratamiento con Enbrel en pacientes que respondieron inicialmente al mismo.

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

Pacientes pediátricos con Psoriasis en Placa

Se evaluó la eficacia de ENBREL en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 211 pacientes pediátricos de 4 a 17 años con psoriasis en placa moderada a severa (según lo definido por un puntaje ≥ 3 en la sPGA, con ≥ 10 % del área de superficie corporal afectada y PASI ≥ 12). Los pacientes seleccionados habían recibido fototerapia o tratamiento sistémico o estaban controlados en forma insatisfactoria con tratamiento tópico.

Los pacientes recibieron 0,8 mg/Kg (hasta 50 mg) de ENBREL o placebo una vez por semana durante 12 semanas. En la semana 12, una mayor proporción de pacientes aleatorizados a ENBREL que a placebo presentó respuestas positivas de eficacia (por ej., PASI 75)

Resultados de psoriasis en placa a las 12 semanas

	Enbrel 0,8 mg/kg una vez por semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA "clara" o "mínima", n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Abreviaturas: sPGA (static Physician Global Assessment) Evaluación global del estado estático por el médico.

a. p < 0,0001 en comparación con el placebo

b. Después del período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes que ingresaron al período de tratamiento abierto recibieron 0,8 mg/Kg (hasta 50 mg) de ENBREL una vez por semana durante otras 24 semanas. Las respuestas observadas durante el período abierto fueron similares a las observadas en el período doble ciego.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

c. Durante un período aleatorizado libre de droga, una proporción significativmente mayor de pacientes realeatorizados a placebo presentaron una recaída (pérdida de respuesta PASI 75) en comparación con los pacientes realeatorizados a ENBREL. Con la continuación del tratamiento, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

FARMACOCINETICA

- *Absorción*

La absorción del etanercept desde el sitio de la inyección subcutánea es lenta, alcanzando la concentración máxima en aproximadamente 48 horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76 %.

- *Distribución*

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de etanercept por vía subcutánea, la concentración sérica máxima promedio observada en voluntarios sanos fue de 1,65 ± 0,66 μg/ml y el área bajo la curva fue de 235 ± 96,6 μg•h/ml. No se ha evaluado específicamente la proporcionalidad a la dosis, pero no se ha detectado saturación aparente del clearance a través del rango posológico.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración subcutánea es de 13,9 ± 9,4 litros.

Luego de la administración continua durante 6 meses de 25 mg de etanercept dos veces por semana a pacientes con artritis reumatoidea (n = 25), la concentración sérica media observada fue de 3 μg/ml (rango 1,7 a 5,6 μg/ml). En base a los datos disponibles, los pacientes pueden presentar una elevación de 2 a 5 veces en la concentración sérica con dosis repetidas.

- *Eliminación*

La eliminación de etanercept del organismo es lenta. La vida media de eliminación es de aproximadamente 80 horas. El clearance es de aproximadamente 175 ± 116 ml/hora en pacientes con artritis reumatoidea y de 131 ± 81 ml/h en voluntarios sanos.

La radioactividad se elimina en la orina después de la administración de etanercept radiomarcado a pacientes y voluntarios.

- *Pacientes con disfunción renal o hepática*

Si bien se detecta eliminación de radioactividad en la orina después de la administración de etanercept radiomarcado a pacientes y voluntarios, no se detectó aumento de las concentraciones de etanercept en pacientes con insuficiencia hepática o renal aguda. La presencia de disfunción hepática o renal no requiere ajustes posológicos.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 18 MESA DE ENTRADAS

- *Sexo*

No se observan diferencias farmacocinéticas aparentes entre hombres y mujeres.

- *Relación concentración/efecto*

Las concentraciones séricas en estado estable de 1 a 2 mg/l de etanercept se asocian con un efecto óptimo y se obtienen con dosis de 25 mg dos veces por semana.

En un estudio abierto, cruzado, de dosis únicas y dos tratamientos con 28 voluntarios sanos, la administración de etanercept como inyección única de 50 mg/ml demostró ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Pacientes con psoriasis en placa (a partir de los 8 años)

Dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana durante un período de hasta 24 semanas, Deberá suspenderse el tratamiento en pacientes que no respondan después de 12 semanas.

Si estuviera indicada la reanudación del tratamiento con Enbrel, deberá observarse la recomendación sobre la duración del tratamiento arriba mencionada. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg hasta un máximo de 50 mg por dosis una vez por semana.

Solución inyectable en jeringa

Antes de la inyección la jeringa prellenada de Enbrel de uso único debe dejarse reposar (aproximadamente 10 a 30 minutos) para que adquiera temperatura ambiente. El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras la jeringa prellenada alcanza temperatura ambiente.

Asegurarse de que la solución en la jeringa prellenada es clara e incolora. Usted puede observar pequeñas partículas blancas en la solución. Estas partículas son formadas de la prroteína de Enbrel y son aceptables. Sin embargo, no inyecte la solución cuando esté turbia, decolorada o contenga partículas grandes coloreadas.

Pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Enbrel en pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 50 mg por semana administrados en una sola dosis o en dos inyecciones administradas por vía subcutánea (SC) de 25 mg cada una en diferentes sitios. La dosis deberá administrarse como dos inyecciones de 25 mg aplicadas en un mismo día o a intervalos de 3 ó 4 días. Pueden administrarse en forma concomitante metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroides (AINE) o analgésicos durante el tratamiento con Enbrel. En base a los resultados de un estudio con Enbrel 50 mg administrado dos veces por semana a pacientes con AR que mostraron una mayor incidencia de reacciones adversas pero índices de respuesta ACR similares, no se recomiendan dosis superiores a 25 mg dos veces por semana.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

0212

A.N.M.A.T. FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

Pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

La dosis recomendada de Enbrel en pacientes pediátricos entre 4 y 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrados por vía subcutánea 2 veces por semana con un intervalo de 72-96 horas entre cada dosis. Pueden administrarse en forma concomitante glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) o analgésicos durante el tratamiento con Enbrel. No se ha evaluado la administración concomitante de metotrexato ni dosis superiores de Enbrel en pacientes pediátricos.

Pacientes adultos con psoriasis en placa

La dosis inicial recomendada de Enbrel en pacientes adultos es una dosis de 50 mg administrada dos veces por semana (con un intervalo de 3 a 4 días) durante 3 meses, seguida de una reducción a una dosis de mantenimiento de 50 mg por semana

Las dosis iniciales de 25 mg ó 50 mg de Enbrel por semana también demostraron ser eficaces. La proporción de pacientes que respondieron al tratamiento estuvo relacionada con la posología de Enbrel.

Disfunción renal o hepática:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Administrar la inyección de etanercept por vía subcutánea en el muslo, abdomen o parte superior del brazo. Aplicar cada nueva inyección a una distancia de por lo menos 3 cm del sitio anterior. No aplicar la inyección en zonas donde la piel esté sensible, enrojecida, con hematomas o durezas.

Para mayor información seguir lo indicado bajo "Instrucciones para la Preparación y Administración de la Inyección".

La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión del médico.

Conservación de Enbrel:

Enbrel debe mantenerse entre 2 ºC y 8 ºC. No congelar.

Mantener las jeringas prellenadas de Enbrel en el estuche para protegerlas de la luz hasta el momento de uso. No agitar.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a etanercept o a alguno de los componentes de la formulación.
- Sepsis o riesgo de sepsis (ver Advertencias, Precauciones y Reacciones adversas)
- Enbrel no debe administrarse en pacientes con infecciones activas serias, crónicas o localizadas.

ADVERTENCIAS

Se ha informado de infecciones serias, incluso sepsis y tuberculosis, con el empleo de etanercept (ver Reacciones Adversas). Algunas de estas infecciones fueron mortales. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos y virus. También se han notificado infecciones oportunistas. Los pacientes que desarrollen algún proceso infeccioso durante el tratamiento con etanercept deberán ser sometidos a un estricto control médico. La administración de etanercept deberá suspenderse ante la presencia de infecciones serias. Se deberán extremar las precauciones cuando se considere la administración de etanercept en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con enfermedades subyacentes que pudieran predisponerlos a contraer infecciones (ver Contraindicaciones, Precauciones y Reacciones Adversas).

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

En estudios clínicos, la administración concomitante del tratamiento con abatacept y etanercept produjo una mayor incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado producir un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda (Véase Interacciones).

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

En un estudio en 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio en el Modelo de enfermedad hepática terminal (MELD – *Model of End-stage Liver Disease*) = 25], el etanercept no demostró ser eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior después de 6 meses. Las infecciones también fueron más elevadas en el grupo tratado con etanercept. No se recomienda el empleo de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deberán emplear etanercept

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

con precaución en pacientes que también presenten hepatitis alcohólica moderada a severa.

Enfermedades malignas

En la rama control de los estudios clínicos con agentes bloqueantes del FNT, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes tratados con el bloqueante del FNT que en los grupos de referencia. En la rama control de los estudios con etanercept, se observaron 2 casos de linfomas entre 3435 pacientes tratados con etanercept versus 0 entre 1335 pacientes del grupo de control (la duración del tratamiento controlado osciló entre 3 y 6 meses). En la rama control y abierta de los estudios clínicos con etanercept, se observaron 7 casos de linfomas en 4650 pacientes sobre aproximadamente 9062 pacientes/años de tratamiento. Esto es 2 veces superior que el índice esperado en la población general. Si bien los pacientes con artritis reumatoidea o psoriasis, en especial aquellos con enfermedad muy activa, pueden estar expuestos a un mayor riesgo (varias veces superior) de desarrollo de linfomas, se desconoce el papel potencial del tratamiento con agentes bloqueantes del FNT en el desarrollo de procesos malignos.

PRECAUCIONES

- *Reacciones alérgicas*

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. En presencia de reacciones alérgicas serias o anafilácticas, se deberá suspender la administración de etanercept inmediatamente. El capuchón de la aguja de la jeringa con el diluyente contiene látex (caucho natural seco) cuyo contacto deben evitar las personas alérgicas a este material.

- *Inmunosupresión*

Las terapias contra FNT, incluido etanercept, pueden afectar las defensas del huésped contra infecciones y procesos malignos debido a que el FNT media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria celular. No se ha determinado aún si el tratamiento con etanercept podría afectar el desarrollo y curso de las enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas.

- ***Tumores malignos*** *y trastornos linfoproliferativos*

Tumores malignos hematopoyéticos y sólidos

Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-venta. En la parte controlada de los estudios clínicos con antagonistas del FNT, se observaron más casos de linfomas entre los pacientes tratados con antagonistas del FNT que en los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y los pacientes del grupo de placebo tuvieron un seguimiento más corto que los pacientes que recibieron antagonistas del FNT. Además, existe un mayor riesgo de formación de linfomas en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad inflamatoria de larga duración y alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Los análisis *post hoc* de los estudios clínicos en artritis reumatoidea con etanercept no han confirmado ni

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 22 SALUD DE FRONTERAS

excluido un mayor riesgo de cáncer. En base al conocimiento actual, no puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfomas u otros tumores en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

Se ha notificado cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con antagonistas del FNT incluido etanercept. Al combinarse los resultados de la parte controlada de los estudios clínicos con etanercept, se observaron más casos de CPNM entre los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes de control, especialmente en pacientes con psoriasis. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel en todos los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CPNM.

- *Reacciones hematológicas*

Se han registrado casos aislados de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplástica, algunos de ellos fatales, en pacientes tratados con etanercept. Deberán extremarse las precauciones en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas tratados con etanercept. También será necesario advertir a los pacientes que si observan signos o síntomas indicativos de discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con etanercept, deberán consultar inmediatamente al médico. Deberá evaluarse a estos pacientes en forma urgente, incluyéndose hemograma completo entre las pruebas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasias sanguíneas, deberá suspenderse la administración de etanercept.

- *Formación de autoanticuerpos*

El tratamiento con etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

- *Vacunación*

En un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes también recibieron una vacuna polivalente de polisacáridos neumocócicos en la semana 4.

La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel en este estudio pudieron desarrollar una respuesta inmunitaria linfocítica B, eficaz a la vacuna de polisacáridos neumocócicos; aunque los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes presentaron doble elevación de títulos en comparación con los pacientes que no recibieron Enbrel. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. No deberán administrarse vacunas atenuadas concomitantemente con etanercept. Es aconsejable, en la medida de lo posible, que los pacientes pediátricos estén al día con todas las inmunizaciones conforme al plan de vacunación vigente antes de comenzar el tratamiento con etanercept. En pacientes con exposición significativa al virus de la varicela, se deberá suspender momentáneamente el tratamiento con etanercept e instituir un tratamiento preventivo con inmunoglobulinas contra varicela zoster.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

- *Alteraciones del sistema nervioso central*

Si bien no se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, algunos estudios clínicos con otros antagonistas del FNT en esta población de pacientes han demostrado un aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado escasos informes post-comercialización de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio y una evaluación neurológica cuando se prescriba etanercept a pacientes que se considere que tengan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante, o que la misma sea de reciente comienzo o preexistente.

- *Trastornos cardíacos*

Se han presentado informes post-comercialización de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores concomitantes identificables, en pacientes tratados con etanercept. Dos estudios clínicos que evaluaron el empleo de etanercept para el tratamiento de la ICC debieron ser cancelados prematuramente por falta de eficacia. Si bien los resultados de uno de estos estudios sugirieron una posible tendencia a la agudización de la ICC en los pacientes asignados al tratamiento con etanercept, dichos resultados no son concluyentes. Además, un estudio clínico que evaluó el empleo de infliximab (anticuerpo monoclonal que se une al FNT alfa) en el tratamiento de la ICC finalizó prematuramente debido al aumento de la mortalidad entre los pacientes tratados con infliximab. Se recomienda precaución cuando se administre etanercept a pacientes que también presenten ICC.

- *Infecciones*

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

Se han informado infecciones oportunistas y micosis invasiva en pacientes tratados con etanercept. En algunos casos, no se identifican las infecciones micóticas y otras infecciones oportunistas, produciéndose en consecuencia demoras en la institución del tratamiento adecuado y, algunas veces, la muerte. En muchos de los informes, los pacientes también recibían medicaciones concomitantes, entre ellas, inmunosupresores. Al evaluar a los pacientes por posibles infecciones, los profesionales de la salud deberán considerar el riesgo del paciente de contraer principalmente infecciones oportunistas (por ejemplo, exposición a micosis endémica).

- *Tuberculosis (TB)*

Se ha observado tuberculosis (incluso con presentación extrapulmonar o diseminada) en pacientes tratados con agentes bloqueadores del FNT, tales como etanercept. La tuberculosis puede deberse a una reactivación de la TB latente o a una nueva infección.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 22/(F33) 24

Antes de iniciar el tratamiento con Enbrel, deberá evaluarse a todo paciente con mayor riesgo de desarrollar TB para detectar infección activa o latente. Deberá administrarse tratamiento preventivo de la TB latente antes del tratamiento con Enbrel. Algunos pacientes con resultado negativo de tuberculosis latente antes de recibir etanercept, desarrollaron tuberculosis activa. Los médicos deberán controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa, incluso en pacientes con resultados negativos de tuberculosis latente. Deberán consultarse las recomendaciones locales pertinentes. Los pacientes con AR presentan mayor índice de infección por TB.

- *Reactivación del virus de la hepatitis B*

Se ha informado de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus que recibían agentes anti-FNT, tales como el etanercept. La mayoría de estos informes se refieren a pacientes tratados concomitantemente con otras medicaciones inmunosupresoras, que también pueden contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes con riesgo de infección por VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con agentes anti-FNT.

Si bien no se ha establecido la relación causal con etanercept, se recomienda precaución cuando se administre etanercept a pacientes identificados como portadores del VHB. En caso de administrarse etanercept a portadores del VHB, deberá controlarse a los pacientes por signos y síntomas de infección activa por el VHB.

- *Exacerbación de la hepatitis C*

Se han recibido informes de agravación de la hepatitis C en pacientes tratados con etanercept, si bien no se ha establecido la relación causal con etanercept.

- *Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad*

No se dispone de datos preclínicos respecto de la toxicidad peri y posnatal de etanercept y de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y la capacidad reproductora.

Se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos. Las exposiciónes sistémicas basadas en el área bajo la curva de etanercept en ratas y conejos son de 21 a 25 veces superiores que en los seres humanos con la dosis terapéutica habitual de 50 mg semanales y de aproximadamente 10 a 13 veces superiores que en los seres humanos con la dosis máxima de etanercept recomendada en seres humanos de 50 mg dos veces por semana (para psoriasis). No se observó daño fetal en ratas y conejos o neonatal en ratas debido a etanercept. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos.

- *Embarazo*

No se ha establecido la seguridad del tratamiento con etanercept durante el embarazo. El etanercept deberá emplearse durante el embarazo sólo si fuera estrictamente necesario.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

- *Lactancia*

No se ha establecido la seguridad del tratamiento con etanercept durante la lactancia. Se desconoce si etanercept se excreta en la leche materna. Tras la administración subcutánea a ratas en período de lactancia, etanercept se excretó en la leche, detectándose en el suero de la cría. Debido a que las inmunoglobulinas, al igual que otros productos medicinales, pasan a la leche materna, deberá decidirse entre suspender la lactancia o la administración de etanercept durante este período.

- *Empleo en pediatría*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes pediátricos con psoriasis en placa. No se ha evaluado la seguridad de etanercept en niños menores de 4 años.

- *Empleo en geriatría*

No se recomiendan ajustes posológicos específicos de etanercept basados en la edad del paciente.

- *Efectos sobre las actividades que requieren concentración y buen desempeño*

No se han realizado estudios relacionados con los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias.

- Compatibilidades, incompatibilidades

Debido a la falta de estudios de incompatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros productos medicinales.

INTERACCIONES

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

En estudios clínicos, la administración concomitante del tratamiento con abatacept y etanercept produjo una mayor incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado producir un mayor beneficio clínico y, por lo tanto no se recomienda.

En un estudio clínico en pacientes que recibían dosis fijas de sulfasalazina, agregándoseles etanercept, los pacientes en el grupo combinado presentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de leucocitos en

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

comparación con los grupos de monoterapia con etanercept o sulfasalazina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

No se observaron interacciones cuando se administró etanercept con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroides (AINE), analgésicos o metotrexato en los estudios clínicos en pacientes adultos con artritis reumatoidea.

El metotrexato no ejerce efectos sobre la farmacocinética de etanercept.

No se observaron interacciones farmacocinéticas droga-droga clínicamente significativas en los estudios con digoxina y warfarina.

REACCIONES ADVERSAS

- *Pacientes adultos*

En los estudios controlados en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica, la proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue similar en el grupo de etanercept y en el de placebo.

- *Reacciones en el sitio de la inyección*

Los pacientes tratados con etanercept en los estudios clínicos controlados presentaron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) que los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones locales se produjeron con mayor frecuencia en el primer mes de tratamiento y luego fueron disminuyendo. Los pacientes que presentaron reacciones en el sitio de aplicación tenían antecedentes de reacciones en otros sitios por aplicaciones anteriores.

En la experiencia post-comercialización, se observó también sangrado y hematoma en el sitio de la inyección asociados con el tratamiento con etanercept.

- *Infecciones*

En los estudios controlados en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante el índice informado de infecciones serias (fatales, potencialmente mortales o que requirieron hospitalización o antibióticos endovenosos) y no serias al ajustarse por duración de exposición fue similar con etanercept y con placebo. Las infecciones respiratorias altas fueron las infecciones no serias más comúnmente informadas.

Los datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida indican que el tratamiento con etanercept puede aumentar la mortalidad en pacientes sépticos.

Se ha informado de infecciones serias y fatales durante la experiencia post-comercialización; los gérmenes identificados incluyeron bacterias, mycobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. También se han notificado infecciones oportunistas (véase Advertencias y Precauciones).

En los estudios clínicos en psoriasis en placa, las infecciones serias manifestadas por los pacientes tratados con Enbrel incluyeron: celulitis, gastroenteritis, neumonía, abscesos y osteomielitis.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 27

- *Reacciones alérgicas*

En los estudios clínicos realizados en Europa y Estados Unidos, las reacciones más comúnmente informadas fueron reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept.

En la experiencia post-marketing, las reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y urticaria, fueron infrecuentes y, en raras ocasiones, se informaron reacciones serias.

- *Procesos malignos*

Se han recibido informes de neoplasias malignas en diferentes localizaciones durante el período post-comercialización.

Se comunicaron tumores malignos en un estudio clínico en pacientes tratados por granulomatosis de Wegener.

- *Neoplasias*

Entre 3389 pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel en los estudios clínicos durante un promedio de 28 meses (aproximadamente 8000 pacientes/años de tratamiento), se observaron 6 casos de linfomas con un índice de 0,07 casos por 100 pacientes/años. Esto representa un índice de linfomas 2 veces superior al esperado en la población general, de acuerdo con la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales. Se ha informado de un índice de desarrollo de linfomas varias veces superior entre la población de pacientes con artritis reumatoidea, el cual puede ser aún mayor en pacientes con actividad más severa de la enfermedad. Se observaron 55 casos de tumores malignos, además de linfoma. Entre estos, los más comunes fueron cáncer de colon, mamas, pulmón y próstata, siendo similar en tipo y cantidad al que podría esperarse en la población general. El análisis del índice de cáncer a intervalos de 6 meses indica índices constantes durante tres años de observación.

En la rama controlada con placebo de los estudios en psoriasis, a 8 de 933 pacientes tratados con Enbrel a cualquier dosis se les diagnosticó cáncer en comparación con 1 de 414 pacientes que recibieron placebo. Entre los 1261 pacientes con psoriasis tratados con Enbrel a cualquier dosis en la fase controlada y no controlada de los estudios en psoriasis (1062 pacientes/años), se diagnosticaron 23 carcinomas a un total de 22 pacientes; 9 pacientes con tumores sólidos no cutáneos, 12 pacientes con 13 carcinomas de piel amelanóticos (8 basales, 5 escamosos), y 1 paciente con linfoma no hodgkiniano. Entre los pacientes tratados con placebo (90 pacientes/años de observación) a 1 paciente se le diagnosticaron 2 carcinomas escamosos. El tamaño del grupo de placebo y la escasa duración de la parte controlada de los estudios impiden llegar a conclusiones firmes.

- *Inmunogenicidad*

Se evaluó a pacientes con AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o psoriasis en placa en distintos puntos de tiempo para la determinación de anticuerpos contra Enbrel. Se detectaron anticuerpos contra la porción del receptor del FNT o contra otros componentes proteicos de Enbrel por lo menos una vez en la serología de aproximadamente el 6 % de los pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

psoriásica, espondilitis anquilosante o psoriasis en placa. Estos anticuerpos fueron no neutralizantes. No se observó correlación aparente de desarrollo de anticuerpos a la respuesta clínica ni reacciones adversas. Los resultados en los pacientes con AIJ fueron similares a los observados en pacientes adultos con AR tratados con Enbrel. No se ha establecido la inmunogenicidad de Enbrel a largo plazo.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra Enbrel por el método ELISA y dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de la positividad de anticuerpos observada en un ensayo puede estar influenciada por distintos factores, tales como manipuleo de las muestras, medicaciones concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Enbrel con la incidencia de anticuerpos contra otros productos, puede llevar a interpretaciones erróneas.

- *Formación de autoanticuerpos*

En los estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos ($\geq$ 1:40), nuevos anticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos y nuevos anticuerpos anticardiolipina fue mayor en los pacientes tratados con etanercept que en los que recibieron placebo. Estos pacientes no manifestaron signos característicos de nuevas enfermedades reumáticas autoinmunes. Se desconoce aún el efecto del tratamiento prolongado con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

En la experiencia post-comercialización, se presentaron informes espontáneos aislados de reacciones adversas en pacientes con artritis reumatoidea, incluyendo pacientes con factor reumatoideo positivo, que habían desarrollado nuevos autoanticuerpos junto con síndrome lupoide o con erupciones compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide según presentación clínica y biopsia.

- *Otras reacciones adversas*

La Tabla presenta las reacciones adversas informadas en por lo menos el 3% de todos los pacientes que participaron en los estudios clínicos en artritis reumatoidea controlados con placebo (incluido el estudio combinado con metotrexato); con mayor incidencia en los pacientes tratados con Enbrel que en el grupo control, así como también las reacciones adversas correspondientes al Estudio III. Las reacciones adversas registradas en el estudio clínico en pacientes con artritis psoriásica fueron similares a las comunicadas en los estudios clínicos en artritis reumatoidea.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

TABLA

PORCENTAJE DE PACIENTES CON AR QUE INFORMARON REACCIONES ADVERSAS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS*

	CONTROLADO CON PLACEBO		CONTROLADO CON DROGA ACTIVA (ESTUDIO III)	
	PORCENTAJE DE PACIENTES		PORCENTAJE DE PACIENTES	
REACCION ADVERSA	Placebo† (n = 152)	Enbrel (n = 349)	MTX (n = 217)	Enbrel (n = 415)
REACCIONES EN EL SITIO DE LA INYECCIÓN	10	37	7	34
INFECCIONES (TOTAL)**	32	35	72	64
NO RESPIRATORIAS ALTAS**	32	38	60	51
RESPIRATORIAS ALTAS**	16	29	39	31
CEFALEA	13	17	27	24
NAUSEAS	10	9	29	15
RINITIS	8	12	14	16
MAREOS	5	7	11	8
FARINGITIS	5	7	9	6
TOS	3	6	6	5
ASTENIA	3	5	12	11
DOLOR ABDOMINAL	3	5	10	10
ERUPCIONES	3	5	23	14
EDEMA PERIFÉRICO	3	2	4	8
TRASTORNOS RESPIRATORIOS	1	5	ND	ND
DISPEPSIA	1	4	10	11
SINUSITIS	2	3	3	5
VOMITOS	-	3	8	5
ULCERA ORAL	1	2	14	6
ALOPECIA	1	1	12	6
NEUMONITIS ("DEL TIPO MTX")	-	-	2	0

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

0212
A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS
28 (33)

* Incluye los datos del estudio de 6 meses de duración en el cual los pacientes recibieron

tratamiento concomitante con metotrexato.

† El período de exposición de los pacientes que recibieron placebo fue inferior al de los pacientes tratados con Enbrel.

** El total de infecciones incluye los datos de los tres estudios controlados con placebo. Las infecciones no respiratorias altas y respiratorias altas incluyen solo los datos de los dos estudios controlados con placebo en los que las infecciones se registraron por separado de las reacciones adversas (placebo n = 110, Enbrel n = 213).

En los estudios controlados en artritis reumatoidea y en artritis psoriásica, se observaron reacciones adversas serias con una incidencia de aproximadamente el 5% entre los pacientes tratados con Enbrel y los que recibieron placebo. Entre los pacientes con AR que participaron en los estudios clínicos controlados con placebo, con droga activa y abiertos con Enbrel, los procesos malignos y las infecciones fueron las reacciones adversas serias más frecuentemente observadas. Otras reacciones adversas serias infrecuentemente observadas en los estudios clínicos en pacientes con AR y artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o psoriasis en placa se detallan a continuación por sistema corporal:

Cardiovascular:	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, hipertensión, hipotensión, trombosis venosa profunda, tromboflebitis
Digestivo:	colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, apendicitis
Musculoesquelético:	bursitis, polimiositis
Nervioso:	isquemia cerebral, depresión, esclerosis múltiple
Respiratorio:	disnea, embolia pulmonar, sarcoidosis
Urogenital:	glomerulonefritis membranosa, cálculos renales
Piel:	psoriasis agravada
Hemolinfático:	linfadenopatía

En un estudio randomizado y controlado en el que 51 pacientes con AR recibieron Enbrel 50 mg dos veces por semana y 25 pacientes recibieron Enbrel 25 mg dos veces por semana, se observaron las siguientes reacciones adversas serias en la rama de tratamiento de 50 mg dos veces por semana: hemorragia gastrointestinal, hidrocefalia

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

a presión normal, convulsiones e ictus. No se observaron reacciones adversas serias en el brazo de tratamiento de 25 mg.

- *Reacciones adversas en pacientes con AIJ*

En general, la incidencia y tipos de eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares a los observados en pacientes adultos.

Las reacciones adversas graves informadas en un estudio, en 69 pacientes entre 4 y 17 años con AIJ, incluyeron varicela, gastroenteritis, depresión/trastornos de la personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococo hemolítico grupo A, diabetes mellitas tipo I e infección posquirúrgica de heridas y en tejidos blandos.

En la primera parte del estudio (abierto) de 3 meses de duración, 43 (62 %) de los 69 niños con AIJ presentaron una infección mientras recibían Enbrel. La incidencia y severidad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron 12 meses en el estudio abierto de extensión de tratamiento. Los tipos de infección en los pacientes con AIJ fueron en general leves y similares a los comúnmente observados en los pacientes pediátricos ambulatorios. Dos pacientes con AIJ desarrollaron varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas.

Los eventos adversos más frecuentes en los 69 pacientes con AIJ tratados con Enbrel durante 3 meses, en comparación con los 349 adultos con AR tratados en estudios controlados con placebo, fueron: cefalea (19 % de los pacientes, 1,7 eventos por paciente-año), náuseas (9 %, 1.0 evento por paciente-año), dolor abdominal (19 %, 0,74 eventos por paciente-año) y vómitos (13 %, 0,74 eventos por paciente-año).

En la experiencia post-comercialización, se comunicaron además las siguientes reacciones adversas serias en pacientes pediátricos: absceso con bacteriemia, neuritis óptica, pancitopenia, convulsiones, artritis tuberculosa, infección urinaria, coagulopatía, vasculitis cutánea y elevación de las transaminasas. Se desconoce la incidencia de estos eventos y su relación causal con el tratamiento con Enbrel.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept presentaron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) que los pacientes tratados con placebo en los estudios clínicos controlados.

La infección fue el episodio adverso más comúnmente informado en pacientes pediátricos que recibieron etanercept y su incidencia fue similar a la del grupo de placebo. El tipo de infección en los pacientes con artritis idiopática juvenil fue en general leve y similar a las infecciones comúnmente observadas en los pacientes pediátricos ambulatorios.

Se registraron dos casos de varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica entre los pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept en los estudios clínicos.

Se han presentado 4 informes de síndrome de activación macrofágica en los estudios clínicos en artritis idiopática juvenil.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 33 32

- *Reacciones adversas de informes espontáneos*

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Muy comunes: ≥ 10 %

Comunes: ≥ 1 % a < 10 %

Infrecuentes: ≥ 0,1 % a < 1 %

Raras: ≥ 0,01 % a < 0,1 %

Muy raras: < 0,01%

Desconocidas: no se pudo estimar la frecuencia con precisión de los estudios clínicos

Los siguientes efectos indeseables sospechados se basan en estudios clínicos y/o informes espontáneos después de la comercialización:

SISTEMA	*REACCION ADVERSA*
Sistema hemolinfático	
Infrecuentes	Trombocitopenia.
Raros	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.
Muy raros	Anemia aplásica.
Sistema inmunológico	
Comunes	Reacciones alérgicas; formación de autoanticuerpos.
Raros	Reacciones alérgicas serias/anafilácticas, (incluyendo angioedema, broncoespasmo).
Desconocidos	Síndrome de activación macrofágica, vasculitis ANCA positivos
Generales y reacciones en el sitio de la administración	
Comunes	Fiebre

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS 32 (33.)

Sistema nervioso

Raros	Convulsiones, episodios desmielinizantes del SNC que incluyeron esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluída fibrosis pulmonar y neumonitis)
Piel y tejido subcutáneo	
	Prurito
Comunes	Urticaria, exantema, psoriasis (incluídos todos los subtipos) y erupción psoriasiforme, cáncer de piel no melanoma
Infrecuentes	Vasculitis cutánea (incluida vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Raros	Necrólisis epidérmica tóxica
Muy raros	
Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lupiforme
Aparato Cardiovascular	
Raros	Se han presentado informes de exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos oculares	
Infrecuentes	*Uveítis*
Trastornos hepatobiliares	
Raros	Elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MINISTERIO DE SALUD

En general, la incidencia y tipos de eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares a los observados en pacientes adultos.

Artritis idopática juvenil

Los pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept presentaron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o inflamación) que los pacientes tratados con placebo en los estudios clínicos controlados.

La infección fue el evento adverso más comúnmente informado en pacientes pediátricos que recibieron etanercept y su incidencia fue similar a la del grupo de placebo. El tipo de infección en los pacientes con artritis idiopática juvenil fue en general leve y similar a las infecciones comúnmente observadas en los pacientes ambulatorios.

Se registraron dos casos de varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica entre los pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con etanercept en los estudios clínicos.

Se han presentado 4 informes de síndrome de activación macrofágica en los estudios clínicos en artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placa

En un estudio de 48 semanas en 2111 niños de 4 a 17 años con psoriasis pediátrica en placa, los eventos adversos registrados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de etanercept en los seres humanos. En un estudio de endotoxemia se administraron dosis únicas endovenosas de hasta 60 mg/m^2 a voluntarios sanos sin evidencia de toxicidad dosis-dependiente. La dosis más alta evaluada en pacientes con artritis reumatoidea fue una dosis endovenosa de carga de 32 mg/m^2 seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m^2 (~25 mg) administradas dos veces por semana.

El etanercept no indujo letalidad ni signos notables de toxicidad en ratones o ratas después de la administración de una única dosis subcutánea de 2 g/kg o una única dosis endovenosa de 1g/kg. El etanercept no indujo toxicidad dosis-dependiente o en órganos blanco en monos cynomolgus después de la administración subcutánea de dosis de 15 mg/kg dos veces por semana durante 4 ó 26 semanas consecutivas, que produjo concentraciones séricas de la droga basadas en el área bajo la curva de más de 27 veces superiores a las obtenidas en los seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg.

No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoidea.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CDS Versión 24.0

Mayo 2009

A.N.M.A.T. FOLIO 33 (33) 35 MESA DE ENTRADA

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

PRESENTACION

Cada estuche de Enbrel 50 mg contiene: 2, 4 y 12 autoinyectores conteniendo cada autoinyector 1 jeringa prellenada de 50 mg y 4, 8 y 24 torundas impregnadas de alcohol.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 48001

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro – Farmacéutica

Producto Elaborado en Irlanda. Acondicionado en Havant, Inglaterra.

Wyeth

Importado por:

WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - Piso 7° - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

FECHA DE ÚLTIMA REVISION:

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

0212

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETA

Enbrel 50 mg

Etanercept 50 mg

Solución inyectable en autoinyector prellenado

Uso subcutáneo

Antes de usar, leer el prospecto (instructivo)

50 mg/ 1,0 ml

Conservar entre 2 °C y 8 °C en refrigerador

No congelar

Wyeth ®

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

0212

A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE BANDEJA

50 mg Autoinyector

Enbrel

Etanercept 50 mg

Solución inyectable en autoinyector prellenado 50 mg

Autoinyector prellenado conteniendo 50 mg de Etanercept y excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, clorhidrato de L-arginina, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua para inyección y dos torundas (toallitas) impregnadas de alcohol.

Vía de administración: exclusivamente subcutánea.

Antes de usar, leer el prospecto (intructivo).

Conservar entre 2° y 8° C en refrigerador. No congelar.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Hecho en Irlanda.

Empacado en Inglaterra

Certificado N° 48.001

Wyeth ®

Lote: Elab.: Exp.:

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

0212

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ESTUCHE

Cara 1

50 mg AUTOINYECTOR

ENBREL 50 mg

Etanercept

Solución inyectable en autoinyector prellenado

Cara 2

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48001

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro – Farmacéutica

Importado por Wyeth S.A.

Ing. Butty 275 – Piso 7° - C1001AFA

Buenos Aires – Tel. (011) 4317-1600

Lote:

Exp.: **Elab.:**

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Cara 3

50 mg AUTOINYECTOR

ENBREL 50 mg

Etanercept

Solución inyectable en autoinyector prellenado

Cara 4

50 mg AUTOINYECTOR

ENBREL 50 mg

Etanercept

Solución inyectable en autoinyector prellenado

Cada autoinyector contiene 1 jeringa prellenada de Enbrel que contiene 50 mg de Etanercept.

Otros ingredientes incluídos son: sacarosa, cloruro de sodio, clorhidrato de L-arginina, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua para inyección.

Cada estuche contiene: 2, 4 y 12 autoinyectores conteniendo cada autoinyector 1 jeringa prellenada de 50 mg y 4, 8 y 24 torundas impregnadas de alcohol.

Vía de administración: exclusivamente subcutánea.

Antes de usar, leer el prospecto (instructivo).

RNA

Conservar entre 2 °C y 8 °C en refrigerador. No congelar. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Hecho en Irlanda por Wyeth Biopharma Campus
Empacado en Inglaterra por:
Wyeth Pharmaceuticals – New Lane – Havant – Inglaterra

Wyeth ®

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

Cara 5

50 mg AUTOINYECTOR

ENBREL 50 mg

Etanercept

Solución inyectable en autoinyector prellenado

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA